

ラゲブリオカプセル 200 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

目次

| | 頁 |
|---------------------------|---|
| 表一覧..... | 2 |
| 略号及び用語の定義..... | 3 |
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯..... | 4 |
| 1.5.1 起原又は発見の経緯..... | 4 |
| 1.5.2 開発の経緯..... | 4 |
| 1.5.2.1 品質試験の概要..... | 5 |
| 1.5.2.2 非臨床試験の概要..... | 6 |
| 1.5.2.2.1 非臨床薬理試験..... | 6 |
| 1.5.2.2.2 非臨床薬物動態試験..... | 6 |
| 1.5.2.2.3 毒性試験..... | 6 |
| 1.5.2.3 臨床試験の概要..... | 6 |
| 1.5.2.3.1 第I相試験..... | 6 |
| 1.5.2.3.2 第I／II相試験..... | 7 |
| 1.5.2.3.3 前期第II相試験..... | 7 |
| 1.5.2.3.4 第II／III相試験..... | 7 |

表一覧

| | 頁 |
|------------------------------|---|
| 表 1.5-1 MOV の開発の経緯..... | 8 |

略号及び用語の定義

| 略号 | 定義 | |
|------------|--|-----------------------------|
| CoV | Coronavirus | コロナウイルス |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DRIVE | Drug Innovation Ventures at Emory University | － |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| IAV | Influenza A virus | A 型インフルエンザウイルス |
| MERS | Middle east respiratory syndrome | 中東呼吸器症候群 |
| MERS-CoV | MERS-associated coronavirus | MERS 関連コロナウイルス |
| MHV | Mouse hepatitis virus | マウス肝炎ウイルス |
| MOV | Molnupiravir | モルヌピラビル、MK-4482、旧 EIDD-2801 |
| NHC | N-hydroxycytidine | N-ヒドロキシシチジン |
| NHC-TP | N-hydroxycytidine 5'-triphosphate | N-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸 |
| RNA | Ribonucleic acid | リボ核酸 |
| SARS | Severe acute respiratory syndrome | 重症急性呼吸器症候群 |
| SARS-CoV-2 | SARS-associated coronavirus-2 | SARS 関連コロナウイルス2 |
| VEEV | Venezuelan equine encephalitis virus | ベネズエラウマ脳炎ウイルス |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

モルヌピラビル (MOV、MK-4482、旧 EIDD-2801) は米国の大学による非営利団体である Drug Innovation Ventures at Emory University (DRIVE), LLC で発見された。2020年3月に Ridgeback Biotherapeutics LP (Ridgeback 社) が DRIVE より MOV の排他的ライセンスを取得し、2020年5月に Ridgeback 社と Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc が提携した。

MOV は、リボスクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス薬である *N*-ヒドロキシシチジン (NHC) の5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグである。MOV は吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行する。NHC は細胞内に取り込まれた後、細胞内のリン酸化酵素により薬理活性を有する *N*-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸 (NHC-TP) に変換される。NHC-TP はウイルス由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの競合的な代替基質となり、新生ウイルス RNA に取り込まれる。その結果、ウイルス複製の各サイクルに伴ってランダムな突然変異がウイルスゲノムに蓄積し、ウイルスにエラーカタストロフを誘導することによりウイルスの増殖を阻害する。MOV のこの作用機序は、MERS-CoV、MHV、VEEV 及び IAV といった様々な RNA 型ウイルスで確認されており、NHC の存在下で増殖させた場合、突然変異が有意に増加した。また、*In vitro* での継代培養では、耐性ウイルスの発現が起こりにくいことから、臨床において耐性ウイルスが生じるとしても、その出現は遅いと予想される。

1.5.2 開発の経緯

MOV は、当初 Ridgeback 社により季節性、流行性及びパンデミック株を含む、流行性及び新興 (連続変異及び不連続変異) A 型及び B 型インフルエンザウイルスのすべての亜型による合併症を伴わないインフルエンザの治療薬として、開発が開始されたものの RNA ウイルスの複製を阻害することから、SARS-CoV-2による感染症の治療薬としても開発が進められることとなった。

コロナウイルスは、SARS-CoV 及び MERS-CoV を含むエンベロープを有するプラス鎖 RNA ウイルスのファミリーであり、主にヒト及び動物の呼吸器系を標的とする[1]。新型のコロナウイルスである SARS-CoV-2によって引き起こされる感染症は、2019年12月に中国の武漢市で初めて報告され、その後他の地域へと急速に広がり、2020年3月11日に WHO により世界的なパンデミックと宣言された。SARS-CoV-2による疾患は COVID-19と命名された。2022年3月26日時点で、世界での総感染者数は476,374,234例、総死亡例は6,108,976例である[2]。本邦においては、2020年1月に初めて患者が報告され、2020年2月1日に感染症法に基づく指定感染症及び検疫法に基づく検疫感染症に指定された。2020年4月7日には改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく1度目の緊急事態宣言が発出され、その後は解除、発出を繰り返している。2022年3月26日時点で、本邦での総感染者数は6,287,107例、死亡者数は27,601例である[3]。

SARS-CoV-2に曝露されてから発症するまでの潜伏期は約5日間 (最長14日間) である。SARS-CoV-2はまず鼻咽頭などの上気道に感染すると考えられる。オミクロン株出現以前は、約40%の患者は発症から1週間程度で治癒に向かうが、約60%の患者では感染は下気道まで進展すると考えら

製剤の正式な安定性試験として、市販品と同等の容器施栓系を用いて実施した長期保存試験（25°C/60%RH）12箇月間及び加速試験（40°C/75%RH）6箇月間の結果が得られており、保存期間中の品質変化は認められていない。また、XXXXXXXXXXの安定性試験として実施した長期保存試験条件及び加速試験条件において、それぞれ18箇月間及び6箇月間安定であることが確認されている。本結果に基づき、本剤の有効期間を24箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 非臨床薬理試験

本邦での臨床試験を開始するまでに一連の *in vitro* 及び *in vivo* の効力を裏付ける薬理試験を実施し、MOV の作用機序、SARS-CoV-2を含む各種 RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用を検討した。また、副次的薬理試験を実施し、治療標的に関連しない作用を検討した。さらに、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を GLP に準拠して検討した。

1.5.2.2.2 非臨床薬物動態試験

マウス、ラット、フェレット、イヌ及びサルに MOV を単回及び反復投与した際の吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。また、*in vitro* 試験により、ヒト及び各動物種における MOV 及び NHC の血漿蛋白結合率、生体試料中安定性、並びに各種細胞における NHC の取込み及び NHC-TP への変換を評価した。さらに、MOV 及び NHC の CYP 並びに各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性も評価した。

1.5.2.2.3 毒性試験

本邦臨床試験の開始までに、MOV の毒性を一連の遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 及び *in vivo* 小核試験、*in vivo* Pig-a 突然変異試験並びに Big Blue[®]トランスジェニックラットを用いた *in vivo* 突然変異試験）、反復投与毒性試験（ラットを用いた3ヵ月間投与までの試験並びに *rasH2*野生型マウス及びイヌを用いた1ヵ月間投与試験）、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。その後、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を完了した。重要な毒性試験はいずれも GLP に準拠して実施した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

1.5.2.3.1 第 I 相試験

2020年に海外でヒト初回投与試験として MK-4482-004試験（004試験）を実施し、非日本人健康被験者を対象に MOV を単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。本試験の単回投与パート及び反復投与パートでは、いずれも各用量で6例に MOV 及び2例にプラセボを無作為に割り付けた。非日本人健康被験者を対象に MOV 50～1600 mg を単回投与及び MOV 50～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。

また、日本人健康被験者を対象に MOV を単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を国内第Ⅰ相試験である MK-4482-008試験（008試験）で評価した。本試験の単回投与パートでは各用量で6例に MOV 及び2例にプラセボを割り付けた。反復投与パートでは各用量で15例に MOV 及び5例にプラセボを割り付けた。日本人健康被験者を対象に MOV 200～1600 mg を単回及び MOV 400～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。

さらに、非日本人健康被験者を対象に MOV をより長期間反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を海外第Ⅰ相試験である MK-4482-012試験（012試験）で評価した。本試験では400 mg 及び600 mg の各用量で6例に MOV 及び2例にプラセボを無作為に割り付けた。また、2つの各パネルで800 mg の用量で6例（計12例）に MOV 及び2例（計4例）にプラセボを無作為に割り付けた。非日本人健康被験者に MOV 400～800 mg を12時間間隔で10.5日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。

1.5.2.3.2 第Ⅰ／Ⅱ相試験

MK-4482-005（AGILE）試験（005試験）は、COVID-19治療に対する MOV の至適用量、安全性及び有効性を検討するための無作為化、シームレスアダプティブ、第Ⅰ／Ⅱ相試験であり、2020年11月時点で実施中である。

1.5.2.3.3 前期第Ⅱ相試験

MK-4482-006試験（006試験）は COVID-19の非入院患者を対象に、MK-4482-007試験（007試験）は COVID-19の入院患者を対象に、それぞれ MOV の安全性、忍容性及びウイルス活性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、前期第Ⅱ相試験である。006試験は完了し、007試験は2020年11月時点で実施中である。

1.5.2.3.4 第Ⅱ／Ⅲ相試験

MK-4482-001試験（001試験）は COVID-19の入院患者を対象に、MK-4482-002試験（002試験）は COVID-19の非入院患者を対象に、MOV を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験である。

001試験及び002試験はいずれも第Ⅱ相パート（パート1）の Day 29まで完了しており、有効性及び安全性のパート1の中間解析を実施した。その結果、安全性に大きな懸念はなく、MOV による抗ウイルス治療は発症後早期に開始した場合に有益である可能性が示された。そこで、入院患者を対象とした001試験では COVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、第Ⅲ相パート（パート2）は開始しないこととした。一方、非入院患者を対象とした002試験では、発症後より早期かつ COVID-19の重症化リスク因子を1つ以上有する被験者が対象となるよう第Ⅲ相パート（パート2）の組入れ基準を変更した。2020年11月時点でパート2の実施中であり、本邦もパート2から参加している。

なお、COVID-19患者と同居する成人を対象に、COVID-19（SARS-CoV-2検査陽性かつ有症状）の予防に関する MOV の有効性及び安全性を評価する MK-4482-013試験（013試験、無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験）を2021年11月時点で実施中である。

表 1.5-1 MOV の開発の経緯

| | | 試験名 | 2018以前 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|-------|----------------------------|--------|------|------------------|------|------|
| 安定性試験 | | 原薬：長期保存試験、加速試験 | | | | | |
| | | 製剤：長期保存試験、加速試験 | | | | | |
| 薬理試験 | | 薬効薬理 | | | | | |
| | | 副次的薬理 | | | | | |
| | | 安全性薬理 | | | | | |
| | | 薬力学的薬物相互作用 | | | | | |
| 薬物動態試験 | | | | | | | |
| 毒性試験 | | 単回・反復投与毒性 | | | | | |
| | | 遺伝毒性 | | | | | |
| | | 生殖発生毒性 | | | | | |
| 臨床試験 | 第Ⅰ相 | 004試験（海外試験） | | | 4—8 | | |
| | 第Ⅰ相 | 008試験（国内試験） | | | | 4—9 | |
| | 第Ⅰ相 | 012試験（海外試験） | | | | | |
| | 第Ⅰ／Ⅱ相 | 005試験（海外試験） | | | 5 [†] — | — | —継続中 |
| | 前期第Ⅱ相 | 006試験（海外試験） | | | 6— | —2 | |
| | | 007試験（海外試験） | | | 6— | — | —継続中 |
| | 第Ⅱ／Ⅲ相 | 001試験（国際共同試験） [§] | | | 10— | —8 | |
| | | 002試験（国際共同試験） | | | 10— | — | —継続中 |
| | 第Ⅲ相 | 013試験（国際共同試験） | | | | 8— | —継続中 |
| [†] 試験用ロットの製造年月 [‡] 治験申請の承認日 [§] 第Ⅲ相パートに移行せず、第Ⅱ相パートの完了後に終了した 臨床試験のうち、004試験、006試験及び007試験は Ridgeback 社、005試験は University Hospital Southampton NHS Foundation Trust が実施した。 | | | | | | | |

参考文献

| 参考文献 番号 | タイトル | 著者 | 掲載誌 | Reference 番号 |
|------------|--|--|---|-------------------|
| 1 | The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. | Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. | Nat Microbiol. 2020; 5: 536-44. | [Ref.5.4: 05JRQN] |
| 2 | Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2022 March 26] [Internet]. | World Health Organization. | Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019 | [Ref.5.4: 001] |
| 3 | 新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について（令和4年3月26日版）[cited 2022 March 26] [Internet]. | 厚生労働省. | Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24820.html | [Ref.5.4: 002] |
| 4 | 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第7.0版. | 診療の手引き検討委員会. | Available from: extension://elhekieabhb kpmcefcobjdjgcaad p/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Fcontent%2F000904136.pdf&clen=5315171&chunk=true | [Ref.5.4: 003] |
| 5 | Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. | Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. | Thromb Res. 2020; 191: 145-7. | [Ref.5.4: 05JLPX] |
| 6 | COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. | Cevik M, Bamford CGG, Ho A. | Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 842-7. | [Ref.5.4: 05JLPP] |
| 7 | Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. | Wang T, Du Z, Zhu F, et al. | Lancet. 2020; 395: e52. | [Ref.5.4: 05JM59] |
| 8 | A rampage through the body. | Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al. | Science. 2020; 368: 356-60. | [Ref.5.4: 05JM53] |
| 9 | Race/ethnicity, underlying medical conditions, homelessness, and hospitalization status of adult patients with COVID-19 at an urban safety-net medical center - Boston, Massachusetts, 2020. | Hsu HE, Ashe EM, Silverstein M, et al. | MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 864-9. | [Ref.5.4: 05Q36T] |
| 10 | Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. | Gao YD, Ding M, Dong X, et al. | Allergy. 2021; 76: 428-55. | [Ref.5.4: 05Q28G] |
| 11 | Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. | Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. | JAMA. 2020; 324: 782-93. | [Ref.5.4: 05Q5B2] |

目次

| | 頁 |
|-----------------------------|---|
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料 | 2 |
| 1.6.1 外国における使用状況等 | 2 |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2022年4月1日現在、本剤は英国で Conditional Marketing Authorisation を2021年11月4日に、米国では緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) を2021年12月23日に、また、オーストラリアでは Provisional approval を2022年1月18日に取得している。さらに、欧州では Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づく肯定的な科学的見解 (2021年11月19日) が示されている。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lagevrio 200 mg hard capsules

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 200 mg of molnupiravir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Swedish Orange, opaque, size 0 (approximately 21.7 mm x 7.6 mm) hard capsule, printed with MSD corporate logo on the cap and “82” on the body in white ink.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lagevrio is indicated for treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with a positive SARS-COV-2 diagnostic test and who have at least one risk factor for developing severe illness (see sections 4.2 and 5.1 for information on posology and limits of clinical trial population).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days.

The safety and efficacy of molnupiravir when administered for periods longer than 5 days have not been established (see section 5.1).

Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset (see section 5.1).

Missed dose

If the patient misses a dose of Lagevrio within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If

a patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of Lagevrio is required based on age (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

For oral use.

Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

The capsules should be swallowed whole with a sufficient amount of fluid (e.g., a glass of water). The capsules should not be opened, crushed or chewed

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose of 4 capsules, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interactions have been identified based on the limited available data. No clinical interaction studies have been performed with molnupiravir. Molnupiravir is hydrolysed to n-hydroxycytidine (NHC) prior to reaching systemic circulation.

Uptake of NHC and metabolism to NHC-TP are mediated by the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC is not a substrate of major drug metabolising enzymes or transporters. Based on *in vitro* studies, neither molnupiravir nor NHC are inhibitors or inducers of major drug metabolising enzymes or inhibitors of major drug transporters. Therefore, the potential for molnupiravir or NHC to interact with concomitant medications is considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Lagevrio is not recommended during pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio (molnupiravir).

Breast-feeding

It is unknown whether molnupiravir or any of the components of molnupiravir are present in human milk, affect human milk production, or have effect on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the infant from Lagevrio, breast-feeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

Fertility

There were no effects on female or male fertility in rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times respectively, the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In an interim analysis of a Phase 3 trial of subjects with mild to moderate COVID-19 treated with molnupiravir (n=386), the most common adverse reactions ($\geq 1\%$ of subjects) reported during treatment and during 14 days after the last dose were diarrhoea (3%), nausea (2%), dizziness (1%) and headache (1%) all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

| Frequency | Adverse Reaction |
|---|---------------------|
| <i>Nervous system disorders</i> | |
| Common | dizziness, headache |
| <i>Gastrointestinal disorders</i> | |
| Common | diarrhoea, nausea |
| Uncommon | vomiting |
| <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> | |
| Uncommon | rash, urticaria |

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Coronavirus Yellow Card Reporting site at <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/> or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

There is no human experience of overdosage with Lagevrio. Treatment of overdose with Lagevrio should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action

Molnupiravir is a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N-hydroxycytidine (NHC) which distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP acts by a mechanism known as viral error catastrophe. NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase, results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication.

Antiviral Activity

NHC was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC₅₀) ranging between 0.67 to 2.66 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 µM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma), and B.1.617.2 (Delta) with EC₅₀ values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 µM, respectively. No impact was observed on the *in vitro* antiviral activity of NHC against SARS-CoV-2 when NHC was tested in combination with abacavir, emtricitabine, hydroxychloroquine, lamivudine, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, or tenofovir.

Pharmacodynamic effects

The relationship between NHC and intracellular NHC-TP with antiviral efficacy has not been evaluated clinically.

Resistance

No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating molnupiravir for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed.

Clinical efficacy and safety

Clinical data are based on an interim analysis of data from 775 randomised subjects in the Phase 3 MOVE-OUT trial. MOVE-OUT was a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying molnupiravir for the treatment of non-hospitalised patients with mild to moderate COVID-19 who were at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation. **Eligible subjects were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: 60 years of age or older, diabetes, obesity (BMI >30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. The study included symptomatic subjects not vaccinated against SARS-CoV-2 and who had laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 5 days of enrolment.** Subjects were randomised 1:1 to receive 800 mg of Lagevrio or placebo orally twice daily for 5 days.

At baseline, in all randomised subjects, the median age was 44 years (range: 18 to 88 years); 14% of subjects were 60 years of age or older and 3% were over 75 years of age; 52% of subjects were male; 52% were White, 6% Black or African American, 2% Asian; 58% were Hispanic or Latino. Forty-nine percent of subjects received Lagevrio or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (77%), 60 years of age or older (14%), and diabetes (14%). Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalised or died through Day 29 due to any cause). Treatment with Lagevrio resulted in a 6.8 percentage point reduction in the risk of hospitalisation or death (approximately 50% relative risk reduction). All 8 subjects who died through Day 29 were in the placebo group and were hospitalised prior to their death

Table 2: Interim Efficacy Results in Non-Hospitalised Adults with COVID-19

| | Lagevrio (N=385) | Placebo (N=377) | Risk difference* | p- value |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | n (%) | n (%) | (95% CI) | |
| All-cause hospitalisation | 28 (7.3%) | 53 (14.1%) | -6.8 (-11.3, -2.4) | 0.0012 |

| | | |
|--|-----------|------------|
| or death through Day 29[†] | | |
| Hospitalisation | 28 (7.3%) | 52 (13.8%) |
| Death | 0 (0%) | 8 (2.1%) |
| Unknown [‡] | 0 (0%) | 1 (0.3%) |
| * Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days). | | |
| [†] Defined as ≥ 24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room). | | |
| [‡] Subjects with unknown status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalisation or death in the efficacy analysis. | | |
| Note: All subjects who died through Day 29 were hospitalised prior to death. | | |

Efficacy results were consistent across sub-groups including age (> 60 years), at risk medical conditions (e.g., obesity, diabetes) and SARS-CoV-2 variants.

Paediatric population

The Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lagevrio in one or more subsets of the paediatric population (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Molnupiravir is a 5'-isobutyrate prodrug that is hydrolysed to NHC prior to reaching systemic circulation. The pharmacokinetics of NHC are similar in healthy subjects and patients with COVID-19.

The pharmacokinetics of NHC at steady-state following administration of 800 mg molnupiravir every 12 hours are provided below in Table 3.

Table 3: Pharmacokinetics of NHC after administration of 800mg Lagevrio every 12 hours

| NHC Geometric Mean (%CV) | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| AUC _{0-12hr} (ng×hr/mL)* | C _{max} (ng/mL) † | C _{12hr} (ng/mL)* |
| 8260 (41.0) | 2970 (16.8) | 31.1 (124) |
| %CV: Geometric coefficient of variation. | | |
| * Values were obtained from population PK analysis. | | |
| † Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects. | | |

Absorption

Following twice daily oral administration of 800 mg molnupiravir, the median time to peak plasma NHC concentrations (T_{max}) was 1.5 hours.

Effect of Food on Oral Absorption

In healthy subjects, the administration of a single 200 mg dose of molnupiravir with a high-fat meal resulted in a 35% reduction in NHC peak concentrations (C_{max}), AUC was not significantly affected.

Distribution

NHC does not bind to plasma proteins.

Elimination

The effective half-life of NHC is approximately 3.3 hours. The fraction of dose excreted as NHC in the urine was $\leq 3\%$ in healthy participants.

Other special populations

Gender, Race, Age

Population pharmacokinetic analysis showed that age, gender, race and ethnicity do not meaningfully influence the pharmacokinetics of NHC.

Paediatric Patients

Lagevrio has not been studied in paediatric patients.

Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. No dose adjustment in patients with any degree of renal impairment is needed. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the pharmacokinetics of NHC. The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min or on dialysis (see section 4.2).

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with hepatic impairment. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination therefore hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure. No dose adjustment in patients with hepatic impairment is needed (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

General Toxicity

Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all haematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥ 17 mg/kg/day (0.4 times the human NHC exposure at the recommended human dose (RHD)). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe haematological changes after 14 days of treatment. Neither bone marrow nor haematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9.3 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

Bone and cartilage toxicity, consisting of an increase in the thickness of physeal and epiphyseal growth cartilage with decreases in trabecular bone was observed in the femur and tibia of rapidly growing rats in a 3-month toxicity study at ≥ 500 mg/kg/day (5.4 times the human NHC exposure at the RHD). There was no bone or cartilage toxicity in a 1-month toxicity study in rapidly growing rats up to 500 mg/kg/day (4.2 and 7.8 times the human NHC exposure at the RHD in females and

males, respectively), in dogs dosed for 14 days up to 50 mg/kg/day (1.6 times the human NHC exposure at the RHD), or in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD). Growth cartilage is not present in mature skeletons; therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans. The clinical significance of these findings for paediatric patients is unknown.

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies with molnupiravir have not been conducted.

Mutagenesis

Molnupiravir and NHC were positive in the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames assay) with and without metabolic activation. In 2 distinct in vivo rodent mutagenicity models (Pig-a mutagenicity assay and Big Blue[®] (cII Locus) transgenic rodent assay) molnupiravir did not induce increased mutation rates relative to untreated historical control animals, and therefore is not mutagenic *in vivo*. Molnupiravir was negative for induction of chromosomal damage in in vitro micronucleus (with and without metabolic activation) and in vivo rat micronucleus assays. Based on the totality of the genotoxicity data, molnupiravir is of low risk for genotoxicity or mutagenicity in clinical use.

Impairment of Fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when molnupiravir was administered to female or male rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times, respectively, the human NHC exposure at the recommended human dose (RHD).

Development

In an embryofoetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased foetal body weights and delayed ossification at ≥ 500 mg/kg/day (2.9 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤ 250 mg/kg/day (0.8 times the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of individual animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced foetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤ 400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal faecal output at 750 mg/kg/day.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:

Croscarmellose sodium (E468)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Magnesium stearate (E470b)

Microcrystalline cellulose (E460)

Capsule shell:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Printing ink:

Butyl alcohol

Dehydrated alcohol

Isopropyl alcohol

Potassium hydroxide

Propylene glycol (E1520)

Purified water

Shellac

Strong ammonia solution

Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottles with a polypropylene closure containing 40 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
120 Moorgate
London
EC2M 6UR
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PLGB 53095/0089

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04/11/2021

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

01/04/2022

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR LAGEVRIO™ (molnupiravir) CAPSULES

HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)

These highlights of the EUA do not include all the information needed to use LAGEVRIO under the EUA. See the FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS for LAGEVRIO.

LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules, for oral use

Original EUA Authorized Date: 12/23/2021

Revised EUA Authorized Date: 03/2022

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

Refer to FULL FACTSHEET for details.

RECENT MAJOR CHANGES

| | |
|--|---------|
| Mandatory Requirements Box: Revised requirements pertaining to other therapeutics | 02/2022 |
| Emergency Use Authorization (Section 1): Updates on available alternatives to LAGEVRIO | 02/2022 |
| Warnings and Precautions (Sections 5.2 and 17): addition of hypersensitivity including anaphylaxis | 02/2022 |
| Adverse Reactions (Section 6.2): addition of post-authorization experience section | 02/2022 |

EUA FOR LAGEVRIO

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an EUA for the emergency use of the unapproved LAGEVRIO, a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate. LAGEVRIO is not FDA-approved for any use including for use for the treatment of COVID-19. Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, carefully consider the known and potential risks and benefits. (1)

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE (1)

- LAGEVRIO is not authorized
 - for use in patients less than 18 years of age (5.3)
 - for initiation of treatment in patients requiring hospitalization due to COVID-19. Benefit of treatment with LAGEVRIO has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19. (2.1)
 - for use for longer than 5 consecutive days.
 - for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

LAGEVRIO may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which LAGEVRIO belongs (i.e., anti-infectives).

LAGEVRIO is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of LAGEVRIO under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

See the box in the beginning of the Full Fact Sheet for details on mandatory requirements for administration of LAGEVRIO under emergency use authorization.

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for the justification for emergency use of drugs during the COVID-19 pandemic, information on available alternatives, and additional information on COVID-19.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food. (2.1)
- Take LAGEVRIO as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset. (2.1)
- Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2. (2.1)
- LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Embryo-Fetal Toxicity:** LAGEVRIO is not recommended for use during pregnancy. (5.1, 8.1, 8.3)
- Hypersensitivity reactions,** including anaphylaxis have been reported with LAGEVRIO. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue LAGEVRIO. (5.2)
- Bone and Cartilage Toxicity:** LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. (5.3, 8.4, 13.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥ 1%) are diarrhea, nausea, and dizziness. (6.1)

You or your designee must report all SERIOUS ADVERSE EVENTS or MEDICATION ERRORS potentially related to LAGEVRIO (1) by submitting FDA Form 3500 [online](#), (2) by [downloading this form](#) and then submitting by mail or fax, or (3) contacting the FDA at 1-800-FDA-1088 to request this form. Please also provide a copy of this form to Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-800-672-6372 or Fax 215-616-5677 (6.4)

DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy:** The use of LAGEVRIO is not recommended during pregnancy. Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. (8.1, 8.3)
- Lactation:** Breastfeeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. (8.2)

See FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS.

TABLE OF CONTENTS*

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of
LAGEVRIO in Adult Patients

2.2 Dosage Adjustments in Specific
Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

5.2 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

5.3 Bone and Cartilage Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

6.2 Post-Authorization Experience

6.4 Required Reporting for Serious Adverse
Events and Medication Errors

6.5 Other Reporting Requirements

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive
Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis,
Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

18 MANUFACTURER INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the EUA are not
listed

FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under the EUA and to optimize the potential benefit of LAGEVRIO, the following steps are required. Use of LAGEVRIO under this EUA is limited to the following (all requirements must be met):

1. Treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults with a positive result of direct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral testing, who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death and for whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate [*see Limitations of Authorized Use (1)*].
2. As the prescribing healthcare provider, review the information contained within the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” with your patient or caregiver prior to the patient receiving LAGEVRIO. Healthcare providers must provide the patient/caregiver with an electronic or hard copy of the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” prior to the patient receiving LAGEVRIO and must document that the patient/caregiver has been given an electronic or hard copy of the “Fact Sheet for Patients and Caregivers”.
3. The prescribing healthcare providers must inform the patient/caregiver that:
 - i. LAGEVRIO is an unapproved drug that is authorized for use under this Emergency Use Authorization.
 - ii. Other therapeutics are currently approved or authorized for the same use as LAGEVRIO. [*see Emergency Use Authorization (1) - Information Regarding Available Alternatives for the EUA Authorized Use*].
 - iii. There are benefits and risks of taking LAGEVRIO as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers.”
 - iv. Merck Sharp & Dohme has established a pregnancy surveillance program.
 - v. Females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO.
 - vi. Males of reproductive potential who are sexually active with females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose.
4. The prescribing healthcare provider must assess whether a female of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)*].
5. Based on findings from animal reproduction studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. If LAGEVRIO is used during pregnancy, prescribing healthcare providers must communicate to the patient the known and potential benefits and the potential risks of LAGEVRIO use during pregnancy, as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].
6. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescriber must document that the known and potential benefits and the potential risks of LAGEVRIO use during pregnancy, as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers,” were discussed with the patient.

7. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of Merck Sharp & Dohme's pregnancy surveillance program at 1-877-888-4231 or [pregnancyreporting.msd.com](https://www.msd.com/pregnancyreporting).
 - a. If the pregnant individual agrees to participate in the pregnancy surveillance program and allows the prescribing healthcare provider to disclose patient specific information to Merck Sharp & Dohme, the prescribing healthcare provider must provide the patient's name and contact information to Merck Sharp & Dohme.
8. The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory reporting of all medication errors and serious adverse events potentially related to LAGEVRIO within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event [*see Adverse Reactions (6.4)*].

For information on clinical studies of LAGEVRIO and other therapies for the treatment of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov.

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product LAGEVRIO™ for treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults:

- with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and
- who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Refer to CDC website¹ for additional details, and for
- whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- LAGEVRIO is not authorized for use in patients who are less than 18 years of age [*see Warnings and Precautions (5.3)*].
- LAGEVRIO is not authorized for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19². Benefit of treatment with LAGEVRIO has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19 [*see Dosing and Administration (2.1)*].
- LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days.
- LAGEVRIO is not authorized for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

LAGEVRIO may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which LAGEVRIO belongs (i.e., anti-infectives).

LAGEVRIO is not approved for any use, including for use for the treatment of COVID-19.

Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, carefully consider the known and potential risks and benefits [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

² Should a patient require hospitalization after starting treatment with LAGEVRIO, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

LAGEVRIO is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of LAGEVRIO under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

Justification for Emergency Use of Drugs During the COVID-19 Pandemic

There is currently an outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, a novel coronavirus. The Secretary of HHS has declared that:

- A public health emergency related to COVID-19 has existed since January 27, 2020.
- Circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020 declaration).

An EUA is a FDA authorization for the emergency use of an unapproved product or unapproved use of an approved product (i.e., drug, biological product, or device) in the United States under certain circumstances including, but not limited to, when the Secretary of HHS declares that there is a public health emergency that affects the national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves biological agent(s) or a disease or condition that may be attributable to such agent(s). Criteria for issuing an EUA include:

- The biological agent(s) can cause a serious or life-threatening disease or condition;
- Based on the totality of the available scientific evidence (including data from adequate and well-controlled clinical trials, if available), it is reasonable to believe that
 - the product may be effective in diagnosing, treating, or preventing the serious or life-threatening disease or condition; and
 - the known and potential benefits of the product - when used to diagnose, prevent, or treat such disease or condition - outweigh the known and potential risks of the product, taking into consideration the material threat posed by the biological agent(s);
- There is no adequate, approved, and available alternative to the product for diagnosing, preventing, or treating the serious or life-threatening disease or condition.

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

Veklury (remdesivir) is FDA-approved for the treatment of COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, who are not hospitalized and have mild-to-moderate COVID-19, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Veklury is administered via intravenous infusion for a total treatment duration of 3 days.

Although Veklury is an approved alternative treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, FDA does not consider Veklury to be an adequate alternative to LAGEVRIO for this authorized use because it may not be feasible or practical for certain patients (e.g., it requires an intravenous infusion daily for three days).

Other therapeutics are currently authorized for the same use as LAGEVRIO. For additional information on all products authorized for treatment or prevention of COVID-19, please see <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

For information on clinical studies of LAGEVRIO and other therapies for the treatment of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of LAGEVRIO in Adult Patients

The dosage in adult patients is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Take LAGEVRIO as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset [see *Emergency Use Authorization* (1) and *Clinical Studies* (14)].

Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 [see *Patient Counseling Information* (17)].

LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established.

If the patient misses a dose of LAGEVRIO within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.

Should a patient require hospitalization after starting treatment with LAGEVRIO, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

2.2 Dosage Adjustments in Specific Populations

No dosage adjustment is recommended based on renal or hepatic impairment or in geriatric patients [see *Use in Specific Populations* (8.5, 8.6, 8.7)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 200 mg, Swedish Orange opaque size 0 capsules. The capsules have the corporate logo and "82" printed in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for LAGEVRIO. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with LAGEVRIO use.

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of LAGEVRIO in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, LAGEVRIO is not recommended for use during pregnancy. When considering LAGEVRIO for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy to the pregnant individual. LAGEVRIO is authorized to be prescribed to a pregnant individual only after the healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy were communicated to the pregnant individual.

Advise individuals of childbearing potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception correctly and consistently, as applicable, during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3 and *Nonclinical Toxicology* (13.1))].

Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated. Pregnancy status does not need to be confirmed in patients who have undergone permanent sterilization, are currently using an intrauterine system or contraceptive implant, or in whom pregnancy is not possible. In all other patients, assess whether the patient is pregnant based on the first day of last menstrual period in individuals who have regular menstrual cycles, is using a reliable method of contraception correctly and consistently or have had a negative pregnancy test. A pregnancy test is recommended if the individual has irregular menstrual cycles, is unsure of the first day of last menstrual period or is not using effective contraception correctly and consistently [see Box].

5.2 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with LAGEVRIO. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue LAGEVRIO and initiate appropriate medications and/or supportive care.

5.3 Bone and Cartilage Toxicity

LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. Bone and cartilage toxicity was observed in rats after repeated dosing [see *Nonclinical Toxicity (13.2)*]. The safety and efficacy of LAGEVRIO have not been established in pediatric patients [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

The following adverse reactions have been observed in the clinical study of LAGEVRIO that supported the EUA. The adverse reaction rates observed in these clinical trials cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. Additional adverse events associated with LAGEVRIO may become apparent with more widespread use.

Overall, more than 900 subjects have been exposed to LAGEVRIO 800 mg twice daily in clinical trials. The safety assessment of LAGEVRIO is primarily based on an analysis from subjects followed through Day 29 in the Phase 3 study in non-hospitalized subjects with COVID-19 (MOVE-OUT) [see *Clinical Studies (14)*].

The safety of LAGEVRIO was evaluated based on an analysis of a Phase 3 double-blind trial (MOVE-OUT) in which 1,411 non-hospitalized subjects with COVID-19 were randomized and treated with LAGEVRIO (N=710) or placebo (N=701) for up to 5 days. Adverse events were those reported while subjects were on study intervention or within 14 days of study intervention completion/discontinuation.

Discontinuation of study intervention due to an adverse event occurred in 1% of subjects receiving LAGEVRIO and 3% of subjects receiving placebo. Serious adverse events occurred in 7% of subjects receiving LAGEVRIO and 10% receiving placebo; most serious adverse events were COVID-19 related. Adverse events leading to death occurred in 2 (<1%) subjects receiving LAGEVRIO and 12 (2%) of subjects receiving placebo.

The most common adverse reactions in the LAGEVRIO treatment group in MOVE-OUT are presented in Table 1, all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Table 1: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 1% of Subjects Receiving LAGEVRIO in MOVE-OUT*

| | LAGEVRIO N=710 | Placebo N=701 |
|----------|-------------------|------------------|
| Diarrhea | 2% | 2% |
| Nausea | 1% | 1% |

| | | |
|---|----|----|
| Dizziness | 1% | 1% |
| *Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study intervention by the investigator. | | |

Laboratory Abnormalities

Selected Grade 3 and 4 laboratory abnormalities in chemistry (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and lipase) and hematology (hemoglobin, platelets, and leukocytes) parameters all occurred at a rate of less than or equal to 2% and occurred at a similar rate across arms in MOVE-OUT.

6.2 Post-Authorization Experience

The following adverse reactions have been identified during post-authorization use of LAGEVRIO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders

hypersensitivity, anaphylaxis, angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

erythema, rash, urticaria

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory reporting of all serious adverse events* and medication errors potentially related to LAGEVRIO within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event, using FDA Form 3500 (for information on how to access this form, see below). The FDA requires that such reports, using FDA Form 3500, include the following:

- Patient demographics and baseline characteristics (e.g., patient identifier, age or date of birth, gender, weight, ethnicity, and race)
- A statement "LAGEVRIO use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" under the "**Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error**" heading
- Information about the serious adverse event or medication error (e.g., signs and symptoms, test/laboratory data, complications, timing of drug initiation in relation to the occurrence of the event, duration of the event, treatments required to mitigate the event, evidence of event improvement/disappearance after stopping or reducing the dosage, evidence of event reappearance after reintroduction, clinical outcomes).
- Patient's preexisting medical conditions and use of concomitant products
- Information about the product (e.g., dosage, route of administration, NDC #).

Submit adverse event and medication error reports, using Form 3500, to FDA MedWatch using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) and return by:
 - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
 - Fax to 1-800-FDA-0178, or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA

Fax: 215-616-5677

E-mail: dpoc.usa@msd.com

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of LAGEVRIO.

*Serious adverse events are defined as:

- Death;
- A life-threatening adverse event;
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- A persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- A congenital anomaly/birth defect;
- Other important medical event, which may require a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

6.5 Other Reporting Requirements

Healthcare facilities and providers will report therapeutics information and utilization data as directed by the U.S. Department of Health and Human Services.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. No clinical drug-drug interaction trials of LAGEVRIO with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, have been conducted [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Surveillance Program

There is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to LAGEVRIO during pregnancy. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of Merck Sharp & Dohme's pregnancy surveillance program at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com. If the pregnant individual agrees to participate in the pregnancy surveillance program and allows the prescribing healthcare provider to disclose patient specific information to Merck Sharp & Dohme, the prescribing healthcare provider must provide the patient's name and contact information to Merck Sharp & Dohme. Pregnant individuals exposed to LAGEVRIO can also report the exposure by contacting Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com.

Risk Summary

Based on animal data, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of LAGEVRIO in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, LAGEVRIO is not recommended during pregnancy [see *Box and Warnings and Precautions* (5.1)]. In an animal reproduction study, oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 8 times the human NHC (N4-hydroxycytidine) exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced fetal growth at ≥ 3 times the human NHC exposure at the RHD. Oral administration of molnupiravir to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced fetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD (see *Data*). When considering LAGEVRIO for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy to the pregnant individual. LAGEVRIO may only be prescribed to a pregnant individual after the prescribing healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use LAGEVRIO

during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy were communicated to the pregnant individual [see Box]. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy (see *Clinical Considerations*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.

Data

Animal Data

In an embryofetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased fetal body weights and delayed ossification at ≥ 500 mg/kg/day (3 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤ 250 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of two of sixteen animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced fetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤ 400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal fecal output at 750 mg/kg/day.

In a pre- and post-natal developmental study, molnupiravir was administered orally to female rats at doses up to 500 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD) from GD6 through lactation day 20. No effects were observed in offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of molnupiravir or its metabolites in human milk. NHC was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered molnupiravir (see *Data*). It is unknown whether molnupiravir has an effect on the breastfed infant or effects on milk production.

Based on the potential for adverse reactions in the infant from LAGEVRIO, breastfeeding is not recommended during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the final dose. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.3)].

Data

When molnupiravir was administered to lactating rats at ≥ 250 mg/kg/day in the pre- and post-natal development study, NHC was detected in plasma of nursing pups.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to a pregnant individual.

Pregnancy Testing

Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Contraception

Females

Advise individuals of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Males

While the risk is regarded as low, nonclinical studies to fully assess the potential for LAGEVRIO to affect offspring of treated males have not been completed. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose of LAGEVRIO.

The risk beyond three months after the last dose of LAGEVRIO is unknown. Studies to understand the risk beyond three months are ongoing.

Molnupiravir was equivocal (neither clearly positive nor negative) in one *in vivo* mutagenicity assay of reticulocytes and RBCs which are used to reflect prior effects on hematopoietic stem cells in bone marrow. Molnupiravir was not mutagenic when assessed in a second *in vivo* assay of liver (somatic cells) and bone marrow (somatic cells and stem cells) from transgenic rats administered molnupiravir for 28 days. In contrast to somatic cells, germ cells (eggs and sperm) pass genetic information from generation to generation. A planned study of male testicular germ cells from transgenic rats will assess the potential for molnupiravir to affect offspring of treated males [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.4 Pediatric Use

LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age.

Bone and cartilage toxicity were observed in a 3-month, repeat-dose toxicology study in rats. The safety and efficacy of LAGEVRIO have not been established in pediatric patients [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.5 Geriatric Use

In MOVE-OUT, there was no difference in safety and tolerability between patients ≥ 65 years of age and younger patients who were treated with LAGEVRIO. No dosage adjustment is recommended based on age. The PK of NHC was similar in geriatric patients compared to younger patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment in patients with any degree of renal impairment is recommended. Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. Mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. While the PK of NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m² or on dialysis, severe renal impairment, and end-stage renal disease (ESRD) are not expected to have a significant effect on NHC exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment in patients with hepatic impairment is recommended. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

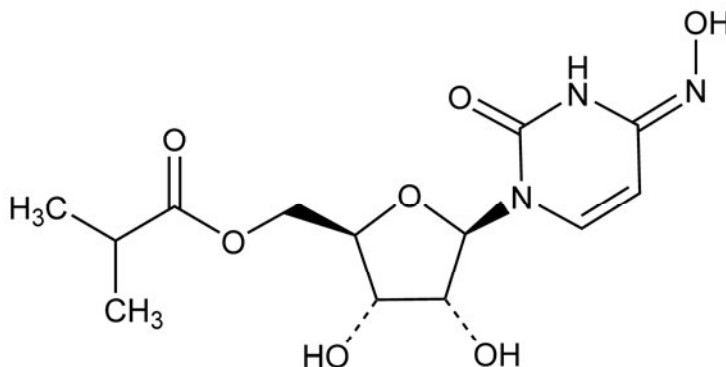
10 OVERDOSAGE

There is no human experience of overdosage with LAGEVRIO. Treatment of overdose with LAGEVRIO should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Hemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

11 DESCRIPTION

LAGEVRIO capsules contain molnupiravir, a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis and is the 5'-isobutyrate ester of the ribonucleoside analog N4-hydroxycytidine (NHC).

The chemical name for molnupiravir is {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate. It has an empirical formula of $C_{13}H_{19}N_3O_7$ and its molecular weight is 329.31 g/mol. Its structural formula is:



Molnupiravir is a white to off-white powder that is soluble in water.

Each LAGEVRIO capsule, for oral use, contains 200 mg of molnupiravir and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and purified water. The capsule shell is made of hypromellose, red iron oxide and titanium dioxide. The capsule is printed with white ink made of butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, shellac, strong ammonia solution and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Molnupiravir is a prodrug with antiviral activity against SARS-CoV-2. It is metabolized to the cytidine nucleoside analogue, NHC which distributes into cells where NHC is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation (as NHC-monophosphate [NHC-MP]) into SARS-CoV-2 RNA by the viral RNA polymerase (nsp12) results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. The mechanism of action (known as viral error catastrophe or viral lethal mutagenesis) is supported by biochemical and cell culture data, studies of SARS-CoV-2 infection in animal models, and analyses of SARS-CoV-2 genome sequences in human subjects treated with LAGEVRIO.

12.2 Pharmacodynamics

The relationship between NHC and intracellular NHC-TP with antiviral efficacy has not been evaluated clinically.

12.3 Pharmacokinetics

Molnupiravir is a 5'-isobutyrate prodrug of NHC that is hydrolyzed during or after absorption. NHC, the primary circulating analyte, is taken up by cells and anabolized to NHC-TP. NHC is

eliminated by metabolism to uridine and/or cytidine through the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC pharmacokinetics are shown in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetics of NHC After Multiple Oral Administration of 800 mg LAGEVRIO Every 12 Hours

| | NHC Geometric Mean (%CV) |
|--|--|
| Pharmacokinetics in Patients | |
| AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)* | 8260 (41.0) |
| C _{max} (ng/mL)* | 2330 (36.9) |
| C _{12hr} (ng/mL)* | 31.1 (124) |
| Pharmacokinetics in Healthy Subjects | |
| AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL) | 8330 (17.9) |
| C _{max} (ng/mL) | 2970 (16.8) |
| C _{12hr} (ng/mL) | 16.7 (42.8) |
| AUC Accumulation Ratio | 1.09 (11.8) |
| Absorption | |
| T _{max} (hr)† | 1.50 [1.00 – 2.02] |
| Effect of Food | 35% reduction in C _{max} , no effect on AUC |
| Distribution | |
| Plasma Protein Binding (<i>in vitro</i>) | 0% |
| Apparent Volume of Distribution (L)* | 142 |
| Elimination | |
| Effective t _{1/2} (hr) | 3.3 |
| Apparent Clearance (L/hr)* | 76.9 |
| Fraction of dose excreted in urine over the time interval of 0-12 hours | 3% (81.6%) |
| Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects, unless otherwise indicated. | |
| *Values were obtained from population PK analysis. | |
| †Median [min - max] | |

Specific Populations

Population PK analysis results indicated that age, sex, race, ethnicity, or disease severity do not meaningfully influence the PK of NHC.

Pediatric Patients

LAGEVRIO has not been studied in pediatric patients.

Patients with Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. The PK of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m² or on dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

The PK of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with moderate and severe hepatic impairment. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination; therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure.

Drug Interaction Studies

In vitro study results indicated that molnupiravir and NHC are not substrates of CYP enzymes or human P-gp and BCRP transporters. *In vitro* study results also indicated that molnupiravir and NHC are not inhibitors of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 or inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 and BCRP

or inducers of CYP1A2, 2B6, and 3A4. The interaction between molnupiravir with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, has not been evaluated.

12.4 Microbiology

Antiviral Activity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC₅₀ values) ranging between 0.67 to 2.66 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 µM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) and Omicron (B.1.1.529/BA.1 and BA.1.1), with EC₅₀ values of 0.95-2.6 µM. NHC had non-antagonistic antiviral activity with remdesivir against SARS-CoV-2 in cell culture.

Resistance

No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating LAGEVRIO for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed. Resistance selection studies have been conducted with other coronaviruses (MHV and MERS-CoV) and showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture, only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified.

In clinical trials, encoded amino acid changes (substitutions, deletions or insertions) were more likely to be detected in viral sequences in subjects treated with LAGEVRIO compared to placebo. In a small number of subjects amino acid changes in the spike protein occurred at positions targeted by monoclonal antibodies and vaccines. The clinical and public health significance of these changes are unknown.

Cross-Resistance

NHC retained activity in cell culture against virus with polymerase (nsp 12) substitutions (e.g., F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir susceptibility, indicating a lack of cross-resistance.

Activity against SARS-CoV-2 in animal models

The antiviral activity of molnupiravir has been demonstrated in mouse, hamster, and ferret models of SARS-CoV-2 infection when dosing was administered prior to or within 1-2 days after viral challenge. In SARS-CoV-2 infected ferrets, molnupiravir significantly reduced SARS-CoV-2 viral titers in the upper respiratory tract and completely inhibited viral spread to untreated contact animals. In SARS-CoV-2 infected Syrian hamsters, molnupiravir reduced viral RNA and infectious virus titers in the lungs of animals. Histopathological analysis of lung tissue harvested after infection showed significantly reduced SARS-CoV-2 viral antigen levels and a lower abundance of pulmonary lesions in molnupiravir-treated animals compared with controls.

In Vitro Cytotoxicity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, had variable cytotoxicity against different mammalian cell types with CC₅₀ values ranging from 7.5 µM (human lymphoid CEM cell line) to >100 µM, in 3-day exposure assays. Molnupiravir inhibited the proliferation of human bone marrow progenitor cells with CC₅₀ values of 24.9 µM and 7.7 µM for erythroid and myeloid progenitor proliferation, respectively, in 14-day colony formation assays.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

A mouse carcinogenicity study with molnupiravir is ongoing.

Mutagenesis

Molnupiravir and NHC were positive in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames assay) with and without metabolic activation. Molnupiravir was studied in two *in vivo* rodent mutagenicity models. The *in vivo* Pig-a mutagenicity assay gave equivocal results. Molnupiravir was negative in the *in vivo* Big Blue® (cII Locus) transgenic rodent mutagenicity assay. Molnupiravir was negative for induction of chromosomal damage in *in vitro* micronucleus (with and without metabolic activation) and *in vivo* rat micronucleus assays. To assess effects on germ cells, a transgenic rodent male germ cell mutagenicity assay is planned.

Based on the totality of the available genotoxicity data and the duration of treatment (5 days), molnupiravir is low risk for genotoxicity.

Impairment of Fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when molnupiravir was administered to female or male rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times, respectively, the human NHC exposure at the RHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Bone and cartilage toxicity changes resulting in impaired transformation of growth cartilage into new bone were observed in the femur and tibia of rats in a 3-month toxicity study at ≥ 500 mg/kg/day (5 times the human NHC exposure at the RHD). There was no bone or cartilage toxicity in a 1-month toxicity study in rats up to 500 mg/kg/day (4 and 8 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively), in dogs dosed for 14 days up to 50 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD), or in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD).

Growth cartilage is not present in mature skeletons, therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans but may be relevant for pediatric patients [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Use in Specific Populations* (8.4)].

Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all hematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥ 17 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe hematological changes after 14 days of treatment. Neither bone marrow nor hematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

Clinical data supporting this EUA are based on data from 1,433 randomized subjects in the Phase 3 MOVE-OUT trial (NCT04575597). MOVE-OUT is a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying LAGEVRIO for the treatment of non-hospitalized patients with mild-to-moderate COVID-19 who are at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization. Eligible subjects were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥ 30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. The study included symptomatic subjects not vaccinated against SARS-CoV-2 and who had laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 5 days of randomization. Subjects were randomized 1:1 to receive 800 mg of LAGEVRIO or placebo orally twice daily for 5 days.

At baseline, in all randomized subjects, the median age was 43 years (range: 18 to 90); 17% of subjects were over 60 years of age and 3% were 75 years of age or older; 49% of subjects were male; 57% were White, 5% Black or African American, 3% Asian, 50% Hispanic or Latino. The majority of subjects were enrolled from sites in Latin America (46%) and Europe (33%); 12% were enrolled in Africa, 6% were enrolled in North America and 3% were enrolled in Asia. Forty-

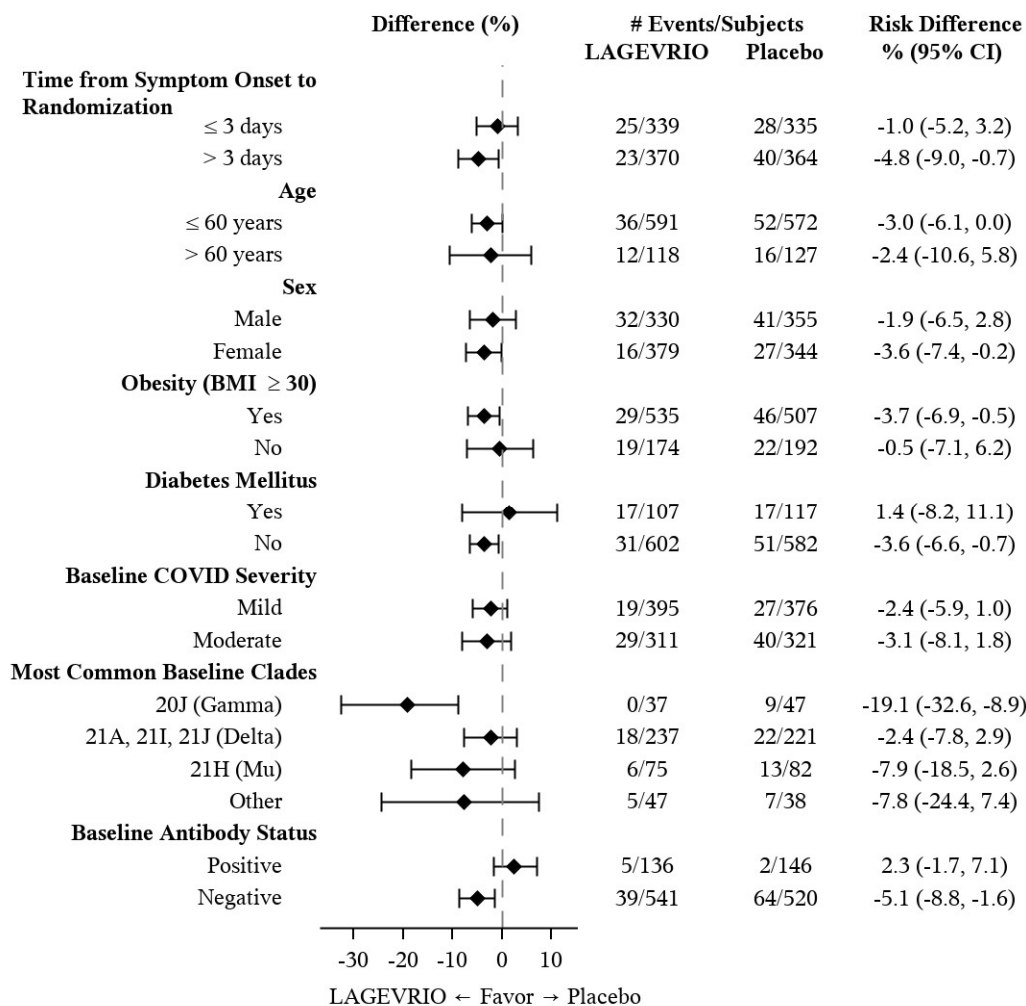
eight percent of subjects received LAGEVRIO or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (74%), over 60 years of age (17%), and diabetes (16%). Among 792 subjects (55% of total randomized population) with available baseline SARS-CoV-2 variant/clade identification results, 58% were infected with Delta (B.1.617.2 and AY lineages), 20% were infected with Mu (B.1.621), 11% were infected with Gamma (P.1), and the remainder were infected with other variants/clades. Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 3 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalized or died through Day 29 due to any cause). The efficacy results are based on unvaccinated adults who were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥ 30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. Please refer to Figure 1 for results by certain subgroups. These subgroup analyses are considered exploratory. Data are not available in certain subgroups of subjects who are at high risk for progression to severe COVID-19 as defined by CDC.

Table 3. Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19*

| LAGEVRIO (N=709) | Placebo (N=699) | Adjusted Risk Difference % (95% CI) |
|--|----------------------------|--|
| n (%) | n (%) | |
| All-cause hospitalization ≥ 24 hours for acute care or death through Day 29 | | |
| 48 (6.8%) | 68 (9.7%) | -3.0% (-5.9%, -0.1%) |
| All-cause mortality through Day 29 | | |
| 1 (0.1%) | 9 (1.3%) | |
| <p>*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of patients who received LAGEVRIO were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated patients (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024.</p> <p>Adjusted relative risk reduction of LAGEVRIO compared to placebo for all randomized subjects was 30% (95% CI: 1%, 51%).</p> <p>Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days).</p> | | |

Figure 1. Subgroup Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 - All-Randomized Subjects



The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method.

The modified intent-to-treat population is the efficacy analysis population.

Baseline serum samples were evaluated with the Roche Elecsys anti-N assay to test for the presence of antibodies (IgM, IgG and IgA) against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein.

The findings of these subgroup analyses are considered exploratory.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

LAGEVRIO capsules are supplied as follows:

| Contents | Description | How Supplied | NDC |
|---------------------|--|------------------|--------------------------------------|
| 200 mg molnupiravir | Swedish Orange opaque capsules with corporate logo and "82" printed in white ink | 40 count bottles | NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07 |

Storage and Handling

Store LAGEVRIO capsules at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a prescribing healthcare practitioner, you must communicate to the patient and/or caregiver information consistent with the “FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS” and document that information was provided. A copy of this Fact Sheet should be provided to the patient and/or caregiver prior to receiving LAGEVRIO [see Box].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions have been reported, even following a single dose of LAGEVRIO, and to discontinue the drug and to inform their healthcare provider at the first sign of a skin rash, hives or other skin reactions, a rapid heartbeat, difficulty in swallowing or breathing, any swelling suggesting angioedema (for example, swelling of the lips, tongue, face, tightness of the throat, hoarseness), or other symptoms of an allergic reaction [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Risk of Fetal Toxicity

Advise patients that LAGEVRIO is not recommended for use in pregnancy because it may cause fetal harm. Advise individuals of childbearing potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see Box, *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.1)].

Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently while taking LAGEVRIO and for 4 days after the last dose.

While the risk is regarded as low, nonclinical studies to fully assess the potential for LAGEVRIO to affect offspring of treated males have not been completed. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception consistently and correctly while taking LAGEVRIO and for at least 3 months after the last dose of LAGEVRIO. The risk beyond 3 months after the last dose of LAGEVRIO is unknown. Studies to understand the risk beyond three months are ongoing [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Risk of Bone and Cartilage Toxicity

LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 year of age as it may affect bone growth and cartilage formation [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Use in Specific Populations* (8.4)].

Pregnancy Surveillance Program

There is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to LAGEVRIO during pregnancy. Encourage participation and advise patients about how they may enroll in the pregnancy surveillance program. Advise patients who have taken LAGEVRIO during pregnancy to report their pregnancy to Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation

Breastfeeding is not recommended while taking LAGEVRIO and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. Advise lactating individuals to consider interrupting breastfeeding and to consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Administration Instructions


Inform patients to take LAGEVRIO with or without food. Advise patients to swallow LAGEVRIO capsules whole, and to not open, break, or crush the capsules. Instruct patients that if they miss a dose of LAGEVRIO and it is within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. Advise the patient to not double the dose to make up for a missed dose [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Alert the patient of the importance of completing the full 5-day treatment course and to continuing isolation in accordance with public health recommendations to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 [see *Dosage and Administration (2.2)*].

18 MANUFACTURER INFORMATION

For additional information visit: www.molnupiravir.com

If you have questions, please contact
1-800-672-6372

 Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2021-2022 **Merck & Co., Inc.**, Kenilworth, NJ USA and its affiliates.

All rights reserved.

usfshcp-mk4482-c-2203r002

ANNEX I

**CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION AND PATIENTS TARGETED
AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES**

FOR

UNAUTHORISED PRODUCT
Lagevrio (molnupiravir)

AVAILABLE FOR USE

1. MEDICINAL PRODUCT FOR USE

- **Name of the medicinal product for use:** Lagevrio
- **Active substance(s):** molnupiravir
- **Pharmaceutical form:** Capsule
- **Route of administration:** Oral Use
- **Strength:** 200 mg

2. NAME AND CONTACT DETAILS OF THE COMPANY

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

[Contact details will be added at the National level]

3. TARGET POPULATION

Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19. See section 6.

4. CONDITIONS FOR DISTRIBUTION

Medicinal product subject to medical prescription.

5. CONDITIONS OF USE

5.1 Posology

▪ **Dosing recommendations and treatment duration**

The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days.

Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset.

▪ **Specific populations**

Paediatric population

The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment of Lagevrio is required.

Renal impairment

No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

Hepatic impairment

No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

▪ **Method of administration**

For oral use.

Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

Patients should be advised to swallow the capsules whole and not to open, break, or crush the capsule.

5.2 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section 5.11).

5.3 Special warnings and precautions for use

Renal and hepatic impairment

Patients with severe renal impairment were excluded from clinical trials. There is limited experience of the use of molnupiravir in persons with any degree of hepatic impairment.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

5.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed with molnupiravir. No substantial risks for clinically important drug interactions when dosing with molnupiravir 800 mg every 12 hours for 5 days have been identified based on the limited available in-vitro data.

5.5 Pregnancy and lactation

▪ Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

▪ Pregnancy

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 7.5 times the human NHC exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced foetal growth at ≥ 2.9 times the human N-hydroxycytidine (NHC) exposure at the RHD.

Oral administration of molnupiravir to rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced foetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD. The safety margin at the NOAEL to human NHC exposure is 0.8 times and 6.5 times at the RHD in rats and rabbits, respectively. Although maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at all dose levels in which developmental toxicity occurred, a substance-related effect cannot be excluded.

Lagevrio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.

▪ Breast-feeding

It is unknown whether Lagevrio or any of the components of Lagevrio are present in human milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the breastfeeding infant from Lagevrio, breast-feeding should be interrupted during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

- **Fertility**

No human data on the effect of molnupiravir on fertility are available. There were no effects on female or male fertility in rats at approximately 2 and 6 times the human NHC exposure at the RHD respectively.

5.6 Incompatibilities

Not applicable.

5.7 Overdose

There is no human experience of overdosage with Lagevrio. Treatment of overdose with Lagevrio should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5.8 Shelf life

18 months

5.9 Storage conditions

This medicinal product does not require any special storage conditions. Store in the original package.

5.10 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

5.11 List of excipients

Capsule content:

Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Purified water

Capsule shell:

Hypromellose
Titanium dioxide
Red iron oxide

Printing ink:

Potassium hydroxide
Shellac
Titanium dioxide

6. OTHER INFORMATION

▪ Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported during treatment with 800 mg every 12 hours for 5 days and during 14 days after the last dose were diarrhoea (3%), nausea (2%), dizziness (1%) and headache (1%) all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

| Frequency | Adverse Reaction |
|---|---------------------|
| <i>Nervous system disorders</i> | |
| Common | dizziness, headache |
| <i>Gastrointestinal disorders</i> | |
| Common | diarrhoea, nausea |
| Uncommon | vomiting |
| <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> | |
| Uncommon | rash, urticaria |

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#).

▪ Summary of relevant pharmacological properties

Mechanism of action

Molnupiravir is a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N - hydroxycytidine (NHC). NHC distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. This mechanism of action is referred to as viral error catastrophe.

Antiviral Activity

NHC was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging between 0.67 to 2.66 μM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 μM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) and B.1.617.2 (Delta) with EC_{50} values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 μM , respectively.

Resistance

Studies to evaluate resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture and in clinical studies have not been completed. In-vitro resistance selection studies with other coronaviruses (Murine Hepatitis Virus and MERS-CoV) showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified. NHC retained activity *in vitro* against SARS-CoV-2 and recombinant mouse hepatitis virus with polymerase substitutions (e.g. F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir sensitivity, indicating a lack of cross-resistance.

▪ **Summary of relevant Clinical properties**

Clinical efficacy and safety

Clinical data are based on an interim analysis of data from 775 randomised subjects in the Phase 3 MOVE-OUT trial. MOVE-OUT was a randomised, double blind and placebo-controlled trial in non-hospitalised adult patients with laboratory-confirmed COVID-19.

Eligible patients had not been vaccinated against SARS-CoV-2 and had symptom onset within 5 days of enrolment. At study entry, patients were not receiving supplemental oxygen and had at least one of the protocol-listed risk factors for progression to severe COVID-19 (60 years of age or older, diabetes, obesity [BMI >30], chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease or active cancer). Subjects were randomised 1:1 to receive 800 mg of Lagevrio or placebo orally every 12 hours for 5 days.

At baseline the median age was 44 years (range: 18 to 88 years); 14% of patients were 60 years of age or older and 3% were over 75 years of age; 52% were male; 52% were White, 6% Black or African American and 2% Asian; 58% were Hispanic or Latino. Forty-nine percent of subjects received Lagevrio or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (77%), 60 years of age or older (14%) and diabetes (14%). Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalised or died through Day 29 due to any cause).

Table 2: Interim Efficacy Results in Non-Hospitalised Adults with COVID-19

| | Lagevrio (N=385) n (%) | Placebo (N=377) n (%) | Risk difference* (95% CI) | p-value[†] |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------|
| All-cause hospitalisation or death through Day 29[‡] | 28 (7.3%) | 53 (14.1%) | -6.8 (-11.3, -2.4) | 0.0012 |
| Hospitalisation | 28 (7.3%) | 52 (13.8%) | | |
| Death | 0 (0%) | 8 (2.1%) | | |
| Unknown [§] | 0 (0%) | 1 (0.3%) | | |
| <p>* Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days). Relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo is 52% (95% CI: 33%, 80%) based on the Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days).</p> <p>[†] 1-sided p-value</p> <p>[‡] Defined as ≥ 24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room).</p> <p>[§] Subjects with unknown status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalization or death in the efficacy analysis.</p> <p>Note: All subjects who died through Day 29 were hospitalised prior to death.</p> | | | | |

Efficacy results were consistent across sub-groups including age (> 60 years), at risk medical conditions (e.g., obesity, diabetes) and SARS-CoV-2 variants. In the subgroup of subjects positive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18%; reflecting current or prior infection), there was no difference for the primary endpoint between the molnupiravir and placebo groups.

7. CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING

This medicine is subject to additional monitoring. This enables new safety information to be identified quickly. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

1.7 同種同効品一覧表

ラゲブリオ®カプセル200 mg の添付文書（案）並びにその同種同効品として、ベクルリー点滴静注用100 mg、ロナプリーブ注射液セット300及び同注射液セット1332、ゼビュディ点滴静注液500 mg並びにパキロビットパックの添付文書（2022年4月1日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧

| | | | | | |
|-----------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|
| 販売名 | ラゲプリオ®カプセル200 mg | ベクルリー®点滴静注用100 mg | ロナプリーブ®注射液セット300 ロナプリーブ®注射液セット1332 | ゼビュディ点滴静注液500 mg | パキロビッド®パック |
| 一般名 | モルヌピラビル | レムデシビル | カシリビマブ・イムデビマブ | ソトロビマブ | ニルマトレルビル・リトナビル |
| 会社名 | MSD 株式会社 | ギリアド・サイエンシズ株式会社 | 中外製薬株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 | ファイザー株式会社 |
| 効能又は効果 | SARS-CoV-2による感染症 | SARS-CoV-2による感染症 | SARS-CoV-2による感染症及びその 発症抑制 | SARS-CoV-2による感染症 | SARS-CoV-2による感染症 |
| 添付文 書改訂 日 | - | 2022年3月 | 2021年12月 | 2022年1月 | 2022年2月 |

抗ウイルス剤
レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^(注)

ベクルリー®点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|--------------------------------|--|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 有効成分 | レムデシビル |
| 含量 ^(注1) (1バイアル中) | 100mg |
| 添加剤 ^(注2) | スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム3146mg、pH調節剤 |

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

| | |
|---------------------|-------------------------|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 性状・剤形 | 白色～微黄白色～黄色の塊 |
| pH | 3.0～4.0 ^(注1) |
| 浸透圧 ^(注2) | 約1.1（日局生理食塩液に対する比） |

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液（250mL）に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

**5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験と踏まえ、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- ・酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- ・SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]

**7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

**8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与開始後は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

**8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児（7日～28日）では血清クレアチニン1mg/dL以上）の患者

投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1.1、17.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当）、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当）、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]

小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------|----------------------------|--|
| ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。 | レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。 |
| クロロキン（国内未承認） | | |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

11.1.2 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

**11.2 その他の副作用

| | 1%以上4%未満 | 0.1%以上1%未満 |
|-------------------|-------------|--|
| 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 |
| 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒 |
| 肝胆道系障害 | | 高トランスアミナーゼ血症 |
| 臨床検査 | ALT増加、AST増加 | プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇 |
| 代謝および栄養障害 | | 高トリグリセリド血症 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 関節痛 |
| 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい |
| 精神障害 | | 不眠症 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症、斑状皮疹 |
| 血管障害 | | 静脈炎 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 注射用水に溶解後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

0804X2

表1 初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

| 体重(kg) | 初日の投与量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 17.5 | 1 | 3.5 | 25 |
| 4 | 20 | 1 | 4 | |
| 5 | 25 | 1 | 5 | |
| 7.5 | 37.5 | 1 | 7.5 | 50 |
| 10 | 50 | 1 | 10 | |
| 15 | 75 | 1 | 15 | 100 |
| 20 | 100 | 1 | 20 | |
| 25 | 125 | 2 | 25 (20+5) | |
| 30 | 150 | 2 | 30 (20+10) | |
| 35 | 175 | 2 | 35 (20+15) | 250 |

表2 2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

| 体重(kg) | 体重40kg未満の小児における維持用量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|-------------------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 8.8 | 1 | 1.8 | 25 |
| 4 | 10 | 1 | 2 | |
| 5 | 12.5 | 1 | 2.5 | |
| 7.5 | 18.8 | 1 | 3.8 | 50 |
| 10 | 25 | 1 | 5 | |
| 15 | 37.5 | 1 | 7.5 | |
| 20 | 50 | 1 | 10 | |
| 25 | 62.5 | 1 | 12.5 | 100 |
| 30 | 75 | 1 | 15 | |
| 35 | 87.5 | 1 | 17.5 | |

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（NIAID ACTT-1）では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床曝露量未満（10mg/kg/日以上）で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg/日群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ

| 用量(mg) | 例数 | 測定対象 | 測定日 | C _{max} (ng/mL) | AUC ^{a)} (ng・h/mL) | t _{1/2} ^{b)} (h) |
|--------|------------------|-------------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 200 | 28 | レムデシビル | 1日目 | 4378 (23.5) | 2863 (18.6) | 0.90 |
| 100 | 26 ^{c)} | | 5日目及び10日目 | 2229 (19.2) | 1585 (16.6) | 0.96 |
| 200 | 28 | ヌクレオシド類似体 ^{d)} | 1日目 | 143 (21.5) | 2191 (19.1) | — |
| 100 | 26 | | 5日目及び10日目 | 145 (19.3) | 2229 (18.4) | 27.4 |
| 200 | 28 | 中間代謝物 ^{e)} | 1日目 | 370 (29.3) | 698 (25.9) | 1.27 |
| 100 | 26 | | 5日目及び10日目 | 246 (33.9) | 462 (31.4) | 1.23 |

平均値 (CV%)、-: 該当なし

a) 1日目: AUC_{0-24h}、5日目及び10日目: AUC_{tau}

b) 中央値

c) AUC及びt_{1/2}は25例

d) GS-441524

e) GS-704277

16.3 分布

In vitro試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88~93%であった。ヌクレオシド類似体 (GS-441524) のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった (2%)。

外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき^{2b}、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

16.4 代謝

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1 (CES1) により加水分解され、一部カテプシンA (CatA) やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物 (GS-704277) は主にヒスチジントライアノヌクレオチド結合タンパク質1 (HINT1) により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸 (GS-443902) となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物 (GS-441524) が生成される。

16.5 排泄

外国人健康成人被験者に¹⁴C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき^{2b}、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体 (GS-441524、49%) であり、10%がレムデシビルであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。
小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro試験成績

レムデシビルはOATP1B1及びP-gpの基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対し阻害作用を示す。中間代謝物 (GS-704277) はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者 (1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までの回復 (8点順序尺度^{2b)}) のスコア1~3に該当) までの時間であった。その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、p<0.001、層別ログランク検定)。

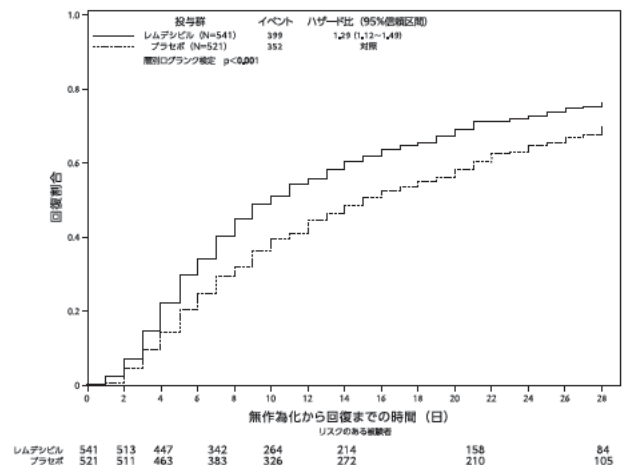


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | 1. SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 2. 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている ・無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR陽性 ・無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 3. 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 ・肺炎画像所見 (胸部X線、CTスキャン等) ・SpO ₂ が94% (室内気) 以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸器管理 |
| 除外基準 | 1. AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 2. 推定糸球体ろ過量 (eGFR) が30mL/min未満 (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 3. 妊婦又は授乳婦 4. 72時間以内に退院又は転院予定 |

副作用^{2c)}が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8% (41/532例) であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2% (9/532例) であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が必要、スコア4: 入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要 (COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5: 入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6: 入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8: 死亡]

注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者 (397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した⁴⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度^{2b)} で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75 [95%信頼区間0.51, 1.12] であった。

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

| スコア | 5日間投与群 (200例) | 10日間投与群 (197例) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|
| 1 | 16 (8.0) | 21 (10.7) |
| 2 | 17 (8.5) | 33 (16.8) |
| 3 | 8 (4.0) | 10 (5.1) |
| 4 | 19 (9.5) | 15 (7.6) |
| 5 | 12 (6.0) | 12 (6.1) |
| 6 | 8 (4.0) | 3 (1.5) |
| 7 | 120 (60.0) | 103 (52.3) |
| 比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)} | 0.75 [0.51, 1.12] | |

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

| 主な選択・除外基準 | |
|-----------|--|
| 選択基準 | 1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる |
| 除外基準 | 1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-V ECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クレアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17%（33/200例）及び20%（40/197例）であった。主な副作用は、ALT増加（5日間投与群で2%（4/200例）、10日間投与群で7%（14/197例））、AST増加（5日間投与群で3%（5/200例）、10日間投与群で6%（11/197例））及び悪心（5日間投与群で5%（9/200例）、10日間投与群で3%（5/197例））であった。

(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者（584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法治療群と比較した^{6)、7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度^{注3)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法治療群に対する各本剤投与群の比例オッズ比[95%信頼区間]は、5日間投与群で1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10日間投与群では1.31 [0.88, 1.95, p=0.18]であった。

表2 無作為化後10日目における臨床状態（7点順序尺度）

| スコア | 5日間投与群 (191例) | 10日間投与群 (193例) | SOC群 (200例) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 1 | 0 | 2 (1.0) | 4 (2.0) |
| 2 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.0) |
| 3 | 5 (2.6) | 0 | 7 (3.5) |
| 4 | 7 (3.7) | 12 (6.2) | 11 (5.5) |
| 5 | 38 (19.9) | 44 (22.8) | 46 (23.0) |
| 6 | 7 (3.7) | 9 (4.7) | 8 (4.0) |
| 7 | 134 (70.2) | 125 (64.8) | 120 (60.0) |
| SOC群に対する 比例オッズ比 [95%信頼区間] a) | 1.65 [1.092, 2.483] | 1.31 [0.880, 1.952] | — |
| p値 ^{b)} | 0.0174 | 0.1826 | |

例数（%）、—：該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

| 主な選択・除外基準 | |
|-----------|--|
| 選択基準 | 1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超（室内気） 4. 画像上、肺浸潤影が認められる |
| 除外基準 | 1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クレアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19%（36/191例）及び13%（25/193例）であった。主な副作用は、悪心（5日間投与群で7%（13/191例）、10日間投与群で4%（7/193例））であった。

注3) 7点順序尺度【スコア1：死亡、2：入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3：入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4：入院かつ低流量酸素による管理、5：入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6：入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない（ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く）、7：退院】

0804X2

※17.1.2 海外第Ⅲ相試験

GS-US-540-9012試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有するSARS-CoV-2による感染症患者（562例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2及び3日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した¹³⁾。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合とされた。その結果、イベントの発現割合は、本剤投与群で0.7%（2/279例）、プラセボ群で5.3%（15/283例）であり、本剤投与群における無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して87%低下した（ハザード比：0.134、95%信頼区間：0.031～0.586、p=0.0076）。いずれの投与群でも無作為化後28日目までに死亡は認められなかった。

表3 無作為化後28日目におけるイベント発現割合

| | 本剤投与群 (279例) | プラセボ群 (283例) |
|---|----------------------|-----------------|
| イベント発現 | 2 (0.7) | 15 (5.3) |
| 入院 | 2 (0.7) | 15 (5.3) |
| 死因を問わない死亡 | 0 | 0 |
| プラセボ群に対するイベント発現低下率 | 87% | |
| ハザード比 ^{a)} 、 ^{b)} [95%信頼区間] ^{b)} | 0.134 [0.031, 0.586] | |
| p値 ^{b)} | 0.0076 | |

例数（%）

a) 療養施設への入居状況、年齢、地域により調整

b) 療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量としたCox回帰モデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

| 主な選択・除外基準 | |
|-----------|---|
| 選択基準 | 1. 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で、次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） ・高血圧（全身性又は肺性） ・心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） ・糖尿病（1型、2型、妊娠中） ・肥満（BMI30kg/m ² 以上） ・免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIVによりCD4細胞数が低値又はHIVに対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 ・軽度又は中等度の慢性腎臓病 ・慢性肝疾患 ・進行がん ・鎌状赤血球症 又は、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない 2. スクリーニング前4日以内に実施した分子診断（核酸検査【例：PCR】又は抗原検査）においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. ランダム化前7日以内にCOVID-19による症状（発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など）が少なくとも一つ確認されている 4. 酸素吸入を要しない 5. 入院（24時間以上の急性期治療）を要しない |
| 除外基準 | 1. COVID-19による入院（24時間以上の急性期治療）歴 2. SARS-CoV-2に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与、若しくはSARS-CoV-2（又はCOVID-19）ワクチンを接種 3. スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. 18歳以上の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のクレアチニン・クレアランスが30mL/min未満（Cockcroft-Gault式を用いて算出）、18歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内に推定糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min/1.73m ² 未満（Schwartz式を用いて算出） 5. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、本剤投与群で12.2%（34/279例）であり、主な副作用は悪心6.5%（18/279例）及び悪寒2.2%（6/279例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理学的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼ α 、 β 及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ 及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用（IC₅₀値）はいずれも>200 μ Mであった。

* 18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度（EC₅₀）は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC₅₀は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった^{8), 9)}。なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株（alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、delta株（B.1.617.2系統）、gamma株（P.1系統）及びepsilon株（B.1.429系統））に対するブラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC₅₀は初期のSARS-CoV-2の系統（A系統）と比較して0.4～1.5倍であった¹⁰⁾。

* 18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。GS-441524（レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体）を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異としてNsp12のアミノ酸置換V166A、N198S、S759A、V792I、C799F及びC799Rが同定された。各置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して1.7～3.5倍の感受性低下を示した¹¹⁾。Nsp12のアミノ酸置換P323Lを有するSARS-CoV-2分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12のアミノ酸置換V166Lが同定された。P323L単独又はP323L+V166L重複置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対してそれぞれ1.3倍及び1.5倍の感受性変化を示した¹²⁾。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。また、Nsp12にF480L及びV557Lの各変異を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して2倍の感受性低下を示した¹¹⁾。

18.4 動物モデルにおける治療効果

SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

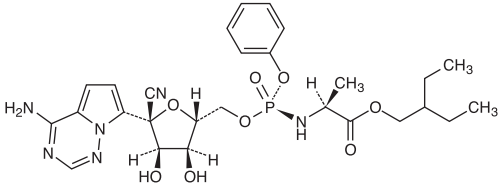
一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）

化学名：2-Ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrnonitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl)-L-alaninate

分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量：602.58

化学構造式：



性 状：白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融 点：138℃

分配係数：log P=3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
0804X2

21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。

21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

** 23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)
- 2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）
- 3) 社内資料（NIAID ACTT-1試験）
- 4) 社内資料（GS-US-540-5773試験）
- 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837
- 6) 社内資料（GS-US-540-5774試験）
- 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057
- 8) Pruijsers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940
- 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214
- 10) 社内資料（PC-540-2026試験）
- 11) 社内資料（PC-540-2028試験）
- 12) 社内資料（PC-540-2029試験）
- 13) Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. Published online December 22, 2021. doi : 10.1056/NEJMoa2116846

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

* 2021年12月改訂(第3版)

* 2021年11月改訂(第2版、効能変更、用法変更、販売名変更)

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

87625

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1}* **ロナプリーブ® 注射液セット300*** **ロナプリーブ® 注射液セット1332*** **RONAPREVE® Injection Set**

| | | |
|--------|---------------|---------------|
| | 注射液セット300 | 注射液セット1332 |
| * 承認番号 | 30300AMX00459 | 30300AMX00460 |
| 販売開始 | 2021年7月 | 2021年7月 |

** omicron株（B.1.1.529系統）については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、厚生労働省の事務連絡等に基づき、適切な患者に対して投与すること。



注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

* 1. 警告

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ロナプリーブ注射液セット300 | |
|------|---|---|
| 有効成分 | 1バイアル（2.5mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1）} 300mg ^{注2）} | 1バイアル（2.5mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1）} 300mg ^{注2）} |
| 添加剤 | 1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg | 1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg |
| 販売名 | ロナプリーブ注射液セット1332 | |
| 有効成分 | 1バイアル（11.1mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1）} 1332mg ^{注2）} | 1バイアル（11.1mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1）} 1332mg ^{注2）} |
| 添加剤 | 1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg | 1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg |

注1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ロナプリーブ注射液セット300 | |
|------|---------------------|---------------------|
| 有効成分 | カシリビマブ | イムデビマブ |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） | 注射剤（バイアル） |
| 性状 | 無色～帯褐黄色の液 | 無色～帯褐黄色の液 |
| pH | 5.7～6.3 | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.5（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.5（生理食塩液に対する比） |
| 販売名 | ロナプリーブ注射液セット1332 | |
| 有効成分 | カシリビマブ | イムデビマブ |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） | 注射剤（バイアル） |
| 性状 | 無色～帯褐黄色の液 | 無色～帯褐黄色の液 |

| | | |
|------|---------------------|---------------------|
| pH | 5.7～6.3 | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.5（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.5（生理食塩液に対する比） |

* 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

* 5. 効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]

5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[7.3参照]

・ SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者 [17.1.2参照]

・ 原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者

・ SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

（効能共通）

5.4 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[7.3、18.2参照]

* 6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1参照]

7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。[5.3、5.4参照]

7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

*9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction（0.2%）

infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

*11.2 その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-----|--------------------------------|
| その他 | 注射部位反応（紅斑、そう痒、斑状出血、浮腫、疼痛、蕁麻疹等） |

発現頻度はCOV-2067試験から集計した。

14. 適用上の注意

*14.1 薬剤調製時の注意

〈用法共通〉

14.1.1 調製前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 調製前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

〈点滴静注〉

14.1.4 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩水の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

〈皮下注射〉

14.1.6 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルからそれぞれ0.4mLの滅菌シリンジ各2本（計4本）に2.5mLずつ抜き取ること。その際、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤を混ぜないこと。

*14.2 薬剤投与時の注意

〈点滴静注〉

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

〈皮下注射〉

14.2.4 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、調製した計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。

14.2.5 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合（点滴静注）

| バイアルからの吸引量 | 必要なバイアル数 | 日局生理食塩液量 | 最大投与速度 | 最小投与時間 |
|--------------------------|-----------------------------------|----------|---------|--------|
| カシリビマブ 5mL イムデビマブ 5mL | 11.1mLバイアルを各1本又は 2.5mLバイアルを各2本 | 50mL | 180mL/時 | 20分 |
| | | 100mL | 330mL/時 | 20分 |
| | | 150mL | 480mL/時 | 20分 |
| | | 250mL | 520mL/時 | 30分 |

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後にSARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

*15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

*16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ¹⁾及びそれぞれ600mgを単回皮下注射した際の薬物動態パラメータ²⁾は以下の通りであった。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

| | 用量 (mg) | C _{max} ^{注2)} (mg/L) | C ₂₈ ^{注3)} (mg/L) | AUC ₀₋₂₈ (mg・day/L) | t _{1/2} (day) |
|------------|------------|---|--|-----------------------------------|---------------------------|
| カシリ ビマブ | 1200 | 338±44.3 | 86.9±9.44 | 4170±524 | 22.0±2.55 |
| | 4000 | 1130±147 | 320±81.8 | 14200±2390 | 24.3±5.42 |
| イムデ ビマブ | 1200 | 361±25.8 | 74.9±8.46 | 3870±449 | 19.5±1.41 |
| | 4000 | 1140±142 | 266±68.2 | 13200±2310 | 19.3±2.99 |

各6例、平均値±標準偏差

表16-2 日本人成人被験者におけるカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600mg単回皮下注射時の薬物動態パラメータ

| | T _{max} (day) | C _{max} ^{注4)} (mg/L) | C ₂₈ ^{注3)} (mg/L) | AUC ₀₋₂₈ (mg・day/L) | t _{1/2} (day) |
|------------|----------------------------|---|--|-----------------------------------|---------------------------|
| カシリ ビマブ | 7.08 (7.08-7.10) [6] | 64.0±13.9 [6] | 37.4±6.81 [6] | 1360±285 [6] | 27.0±3.67 [5] |
| イムデ ビマブ | 7.08 (3.00-7.09) [6] | 62.1±16.0 [6] | 32.5±8.07 [6] | 1290±329 [6] | 24.0±4.67 [6] |

平均値±標準偏差 [例数] (T_{max}は、中央値 (最小値-最大値))

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

COV-2067試験における18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾ (外国人データ)。

表16-3 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

| | 用量 (mg) | C _{max} ^{注2)} (mg/L) | C ₂₈ ^{注3)} (mg/L) |
|--------|---------|---|--|
| カシリビマブ | 600 | 192 ± 80.9 [183] | 46.2 ± 22.3 [144] |
| | 1200 | 331 ± 109 [807] | 78.0 ± 28.6 [926] |
| | 4000 | 1077 ± 323 [631] | 255 ± 88.2 [791] |
| イムデビマブ | 600 | 198 ± 84.8 [196] | 38.5 ± 19.7 [144] |
| | 1200 | 331 ± 114 [846] | 63.8 ± 23.9 [926] |
| | 4000 | 1073 ± 309 [647] | 207 ± 74.0 [774] |

平均値 ± 標準偏差 [例数]

注1) 点滴静注及び皮下注射いずれにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

注4) 皮下注射後の最高血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

* 17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (COV-2067試験)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93% (室内気) 以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡 (イベント) が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例 (1.0%)、プラセボ群では24/748例 (3.2%) であり、リスク減少率は70.4% (95%信頼区間: 31.6%、87.1%) (Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024) であった³⁾。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

| | カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群 | プラセボ群 |
|---|---|---------------|
| mFAS ^{注1)} 集団例数 | 736例 | 748例 |
| 無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率 ^{注2)} | 70.4% (95%信頼区間: 31.6%、87.1%) (p=0.0024) | |
| イベント発現例数 | 7例 (1.0%) | 24例 (3.2%) |

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

| | |
|------|--|
| 選択基準 | <p>1. SARS-CoV-2陽性 (無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認)</p> <p>2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内</p> <p>3. 酸素飽和度が93%以上 (室内気)</p> <p>4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳以上 ・ 肥満 (BMI 30kg/m²以上) ・ 心血管疾患 (高血圧を含む) ・ 慢性肺疾患 (喘息を含む) ・ 1型又は2型糖尿病 ・ 慢性腎障害 (透析患者を含む) ・ 慢性肝疾患 ・ 免疫抑制状態 (治験責任医師等の判断による。例: 悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与) |
| 除外基準 | <p>1. 無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中 (理由を問わず) の患者</p> <p>2. 血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者</p> <p>3. 無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者</p> <p>4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン (承認の有無を問わない) を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内 (米国CDCの推奨期間があれば従う) に接種予定の患者</p> |

本試験 (第Ⅲ相パート) では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった⁴⁾。本剤群で報告された副作用は、infusion reaction 2例 (0.2%) であった。[5.1、7.1参照] なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

| | カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群 | プラセボ群 |
|--|-------------------------------|----------------|
| 安全性解析集団例数 | 827例 | 1843例 |
| 重篤な有害事象 | 9例 (1.1%) | 74例 (4.0%) |
| infusion reaction | 2例 (0.2%) | 0 |
| 過敏症反応 | 0 | 1例 (0.1%未満) |
| 医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連しない) ^{注3)} | 0 | 5例 (0.3%) |
| 医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連する) ^{注3)} | 15例 (1.8%) | 47例 (2.6%) |

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

* 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (COV-2069試験)

家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない12歳以上の被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の有効性及び安全性を評価することを目的として、第Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験では、主要評価項目である無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつ症状発現がRT-qPCR

陽性となった検体採取日から14日以内である被験者（イベント）の割合を評価した。

コホートA（ベースラインのRT-qPCRが陰性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では11/753例（1.5%）、プラセボ群では59/752例（7.8%）であり、リスク減少率は81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）、オッズ比は0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（ロジスティック回帰分析、 $P<0.0001$ ）であった⁵⁾。コホートB（ベースラインのRT-qPCRが陽性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では29/100例（29.0%）、プラセボ群では44/104例（42.3%）であり、リスク減少率は31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）、オッズ比は0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（ロジスティック回帰分析、 $P=0.0380$ ）であった⁵⁾。

表17-4 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者に対する有効性

| | | |
|-----------------------|---|--------------------|
| | カシリビマブ600mg 及びイムデビマブ 600mg併用投与群 | プラセボ群 |
| コホートA | | |
| イベント発現割合 | 1.5% (11/753例) | 7.8% (59/752例) |
| リスク減少率 ^{注2)} | 81.4% (95%信頼区間：65.3%、90.1%) | |
| オッズ比 ^{注4)} | 0.17 (95%信頼区間：0.090、0.332) (P<0.0001) | |
| コホートB | | |
| イベント発現割合 | 29.0% (29/100例) | 42.3% (44/104例) |
| リスク減少率 ^{注2)} | 31.5% (95%信頼区間：0.3%、53.4%) | |
| オッズ比 ^{注4)} | 0.54 (95%信頼区間：0.298、0.966) (P=0.0380) | |

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-5の通りであった。

表17-5 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | 1.家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。なお、初発例においてSARS-CoV-2陽性が確認された検体の採取から96時間以内に被験者が無作為化される必要がある 2.無作為化後29日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる 3.既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む） |
| 除外基準 | 1.被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2のRT-PCR陽性又は血清学的検査陽性であったことがある 2.初発例を除き、SARS-CoV-2感染の既往歴を有する者と同居したことがある又はSARS-CoV-2感染者と同居している 3.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する 4.スクリーニング前6カ月以内にSARS-CoV-2による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する 5.ナーシングホームに入居している 6.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある |

コホートAにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.3%（57/1311例）、プラセボ群2.5%（32/1306例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデ

ビマブ600mg併用投与群は注射部位反応4.0%（53/1311例）、プラセボ群は注射部位反応1.3%（17/1306例）であった。コホートBにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.5%（7/155例）、プラセボ群4.5%（7/156例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応3.9%（6/155例）、プラセボ群はCOVID-19が1.3%（2/156例）であった。[5.3、7.4参照]

注1) mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたSARS-CoV-2のRT-qPCR検査結果が陽性であった患者集団

注2) $(1 - \text{カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$

注3) 治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

注4) 治療群、地域（米国、米国以外）、年齢（12歳以上50歳未満、50歳以上）を固定効果としたロジスティック回帰

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている⁷⁾。また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する^{8)、9)}。

18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2及びAY.3系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、B.1.526.1系統、zeta株（P.2系統）、eta株（B.1.525系統）、theta株（P.3系統）、iota株（B.1.526系統）、R.1系統、kappa株（B.1.617.1系統）、B.1.617.3系統及びmu株（B.1.621及びB.1.621.1系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された^{10)、11)}。一方でomicron株（B.1.1.529系統）のスパイクタンパク質の全配列に対しては本剤の中和活性は著しく減弱することが示唆された¹⁰⁾。[5.4参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）
（Casirivimab（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）
（Imdevimab（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂
分子量：約147,000
構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

*** 21. 承認条件**

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
- 21.3 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ロナプリーブ注射液セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び

イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ注射液セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び

イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

*** 23. 主要文献**

- 1) JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 2) JV43180試験薬物動態結果（2021年11月承認、CTD2.7.2.2.2）
- 3) COV-2067試験有効性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2）
- 4) COV-2067試験安全性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2）
- 5) COV-2069試験有効性結果（2021年11月承認、CTD2.5.4.3）
- 6) COV-2069試験安全性結果（2021年11月承認、CTD2.5.5）
- 7) ウイルス中和試験（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 8) 低温電子顕微鏡を用いたSARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 9) REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 10) Antiviral Resistance (Section 15)（2021年12月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV® (casirivimab and imdevimab)）
- 11) REGN10933及びREGN10987のスプライクタンパク質に対する中和試験（2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

**2022年1月改訂（第4版）

*2022年1月改訂（第3版）

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

87625

承認番号 30300AMX00434

販売開始 2021年9月

貯法：2～8℃で保存

**有効期間：18ヵ月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

ソトロピマブ（遺伝子組換え）注

規制区分：
生物由来製品、
処方箋医薬品^(註)

ゼビュディ点滴静注液500mg

XEVUDY for Intravenous Injection



本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ゼビュディ点滴静注液500mg |
|------|---|
| 有効成分 | 1パイアル（8mL）中 ソトロピマブ（遺伝子組換え）500mg ^(註) |
| 添加剤 | L-ヒスチジン 12.08mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 17.2mg 精製白糖 560mg ポリソルベート80 3.2mg L-メチオニン 6.0mg |

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1パイアルから500mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ゼビュディ点滴静注液500mg |
|-------|---------------------|
| 剤形・性状 | 無色～黄色又は褐色澄明の注射液 |
| pH | 5.5～6.5 |
| 浸透圧比 | 0.8～1.2（生理食塩液に対する比） |

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]

5.2 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1参照]

5.3 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ソトロピマブ（遺伝子組換え）として500mgを単回点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。症状発現から1週間程度までを目安に投与することが望ましい。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

Infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

| | 1%未満 |
|-------------------|---|
| 過敏症 | 発疹、皮膚反応 |
| 胃腸障害 | 悪心 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 注入部位疼痛、疼痛 |
| 臨床検査 | 血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、ALP増加、 γ -GTP増加、酸素飽和度低下 |
| 神経系障害 | 頭痛、味覚不全 |
| 精神障害 | 不眠症 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL又は100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。

- 14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。
- 14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。
- 14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。
- 14.1.6 点滴バッグを穏やかに3～5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。
- 14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。希釈後の溶液を保存する場合は25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了すること。低温（2～8℃）で保存した場合は、使用時に溶液を室温に戻し、希釈時から24時間以内に投与を完了すること。
- 14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。
- 14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。
- 14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロピマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

表1 ソトロピマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

| 薬物動態 パラメータ | Cmax (μg/mL) | C ₂₈ ^{注1)} (μg/mL) | AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day・μg/mL) | t _{1/2} (day) |
|---------------|-----------------|---|---|---------------------------|
| 平均値±標準偏差 | 219±100 | 25.8±8.3 | 1529±147 | 49.3±7.3 |

各9例

注1) 投与28日後の血清中濃度（C₂₈）：363例

注2) 8例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験、214367試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、ソトロピマブ500mg又はプラセボを1時間かけて単回点滴静注した。主要評価項目は無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の疾患進行（何らかの疾患の急性期管理のための24時間超の入院、又は理由を問わない死亡と定義）のイベントが認められた被験者の割合とされた。中間解析（2021年3月4日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（3/291例）及びプラセボ群7%（21/292例）であり、調整相対リスク低下率は85%（97.24%信頼区間：44%、96%）であり、試験は早期有効中止された（p=0.002）。また、最終解析（2021年4月27日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（6/528例）及びプラセボ群6%（30/529例）であり、調整相対リスク低下率は79%（95%信頼区間：50%、91%）であった（p<0.001）。

表1 ITT集団における主要評価項目の結果

| | | ソトロピマブ群 | プラセボ群 |
|------|---|-------------------|--------------|
| 中間解析 | イベント発現割合 | 1% (3/291例) | 7% (21/292例) |
| | 調整相対リスク 低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)} (97.24%信頼区間) ^{注2)} | 85% (44%, 96%) | |
| | p値 ^{注3)} | 0.002 | |
| 最終解析 | イベント発現割合 | 1% (6/528例) | 6% (30/529例) |
| | 調整相対リスク 低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)} (95%信頼区間) ^{注2)} | 79% (50%, 91%) | |
| | p値 | <0.001 | |

注1) (1-ソトロピマブ群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合) × 100

注2) 投与群、症状発現からの時間、年齢、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル

0804X4

注3) 有意水準両側0.02758。試験全体の有意水準は両側0.05とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてHwang-Shih-DeCani（γ=1）型のLan-DeMetsのα消費関数が用いられた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | 1. SARS-CoV-2陽性（組入れ前7日以内に採取された検体を用いたRT-PCR検査、抗原検査等により確認） 2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前5日以内 3. 酸素飽和度が94%以上（室内気） 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・ 55歳以上 ・ 薬物治療を要する糖尿病 ・ 肥満（BMI 30kg/m ² 超） ・ 慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m ² 未満） ・ うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上） ・ 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫） ・ 中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者） |
| 除外基準 | 1. 入院中の患者、又は治験責任医師により組入れから24時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは7日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者 2. 重度のSARS-CoV-2による感染症に一致する症状（安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義）を有する患者 3. 重度の免疫不全状態の患者 4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンが無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後4週間以内に接種予定の患者 |

副作用発現頻度はソトロピマブ群で2%（8/523例）であった。その内訳は、発疹、皮膚反応、悪心、注入部位疼痛、疼痛、血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下、味覚不全、頭痛、不眠症でいずれも1%未満（各1/523例）であった。[5.1、7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトロピマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上のACE2受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す。また、*in vitro*において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現する細胞に対し抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導した。

* 18.2 *In vitro*における抗ウイルス活性

ソトロピマブは、SARS-CoV-2（野生型USA-WA1/2020分離株）に対し、濃度依存的な中和作用を示した（EC50の平均値：100.lng/mL）。また、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2、AY.1、AY.2及びAY.4.2系統）、B.1.427系統、B.1.429系統、eta株（B.1.525系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529系統）にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対して中和活性を保持していることが示唆された（EC50は野生型の0.35～2.7倍）。[5.3参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体^{注1)}濃度を漸増させて実施した*in vitro*耐性選択試験において、モノクローナル抗体耐性変異としてE340Aが同定された。ソトロピマブのエピトープに変異を導入したシュードタイプウイルスの試験では、E340、P337及びK356への変異導入により感受性の低下がみられた（中和活性のEC50は野生型の5.13～297倍超）。

注) ソトロピマブのFc領域に3アミノ酸変異が加えられている以外同一の構造の抗体

18.3.2 臨床試験成績（2021年5月18日データカットオフ）

COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロピマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異〔アレル頻度（%）〕が10例〔E340K（≥99.7%）：4例、S359G（12.2%及び8.3%）：2例、A344V（6.2%）、R346G（5.2%）、K356R（7.5%）、C361T（6.0%）：各1例〕に検出された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソトロビマブ（遺伝子組換え）

Sotrovimab (Genetical Recombination)

本 質：ソトロビマブは遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の438及び444番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びSerに置換されている。ソトロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソトロビマブは、457個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ λ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分 子 式： $C_{6492}H_{11006}N_{1744}O_{2038}S_{40}$ （糖鎖部分を含まない）

分 子 量：約149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。

21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して4ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要があると認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

21.4 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。

21.5 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22. 包装

8mL [1バイアル]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

貯 法：室温保存
有効期間：1年抗ウイルス剤
ニルマトレルビル錠/リトナビル錠劇薬、処方箋医薬品^{注)}パキロビッド[®]パック
Paxlovid[®]PACK

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 30400AMX00026 |
| 販売開始 | 2022年2月 |

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：アンピロキシカム、ピロキシカム、エレクトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、アミオダロン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサパン、リファブチン、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、ジアゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、リオシグアト、ボリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1参照]







2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 有効成分 | 1錠中 ニルマトレルビル 150mg | 1錠中 リトナビル 100mg |
|------|--|---|
| 添加剤 | 結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、三酸化鉄 | コポリビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール4000、ポリソルベート80 |

3.2 製剤の性状

| 有効成分 | 外形 | | | 識別コード | 色調等 |
|----------|---|---|---|------------|------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ニルマトレルビル |  |  |  | PFE 3CL | 淡赤色のフィルムコート錠 |
| | 長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm | | | | |
| リトナビル |  |  |  | 2NK | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 |
| | 長径約17mm、短径約9mm、厚さ約6mm | | | | |

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えら

れる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1参照]

5.2 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1参照]

7.2 中等度の腎機能障害患者（eGFR [推算糸球体ろ過量] 30mL/min以上60mL/min未満）には、ニルマトレルビルとして1回150mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min未満）への投与は推奨しない。[9.2.2、9.2.3、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。[10.、16.7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV感染患者

(1) 本剤はリトナビルを含むため、未治療又はコントロール不良のHIV感染患者に投与した場合、HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性が生じる可能性がある。

(2) リトナビル又はコピシスタットを含む抗HIV療法と本剤を併用する場合、リトナビルの用量調節は不要である。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）ニルマトレルビルを減量して投与すること。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、14.1.1、14.2.1、16.6.1参照]

9.2.3 重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）投与は推奨しない。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するが、臨床推奨用量は検討されていない。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）
リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において、臨床曝露量（AUC）の10倍に相当する用量で胎児体重の減少が認められている。また、妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ニルマトレルビルのヒト乳汁への移行性については不明であるが、リトナビルはヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3参照]

10. 相互作用
本剤はCYP3Aを強く阻害する。また、ニルマトレルビル及びリトナビルはCYP3Aの基質である。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。[8.、16.7.1、16.7.2参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレクトリプタン臭化水素酸塩 (レルパックス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサパン (イグザレルト) リファブチン (ミコプティン) プロナンセリン (ロナセン) ラシジン塩酸塩 (ラツーダ) ビモジド エルゴタミン酒石酸塩・無水 カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (バルタン) シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) ロミタビドメシル酸塩 (ジャクスタビッド) [2.2参照] | 不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。 | 本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉 (ベネクレクタ) [2.2参照] | ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。 | 本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 |
| ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼパ酸二カリウム (メンドン) エスタゾラム (ユーロジン) フルラゼパム塩酸塩 (ダルメート) トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム、ミダフレッサ) [2.2参照] | 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。 | 本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。 |
| リオシグアト (アデムバス) [2.2参照] | ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。 | 本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。 |
| ポリコナゾール (グイフェンド) [2.2参照] | ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。 | 本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。 |
| アバルタミド (アーリーダ) [2.2参照] | アバルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、アバルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。 | 本剤がCYP3Aによるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため。 |
| カルバマゼピン (テグレートル) [2.2、16.7.2参照] | カルバマゼピンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 | |
| フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照] | 抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬： ビンプラスチン硫酸塩 ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス ケトコナゾール* イトラコナゾール ミコナゾール コルヒチン クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 プロモクリプテンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニトレンジピン ニルバジピン ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シクロスポリン タクロリムス水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル（シアリス、ザルティア） アルブラゾラム デキサメタゾン キニーネ [2.3.9.2.1,9.3.1,16.7.2参照] | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、充分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。 | 本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 |
| フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。 | |
| イブルチニブ エンコラフェニブ | これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | |
| ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〉 | ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるため、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | |
| ワルファリンカリウム | ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回なINRのモニタリングを行うことが望ましい。 | 肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。 |
| テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル | これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。 | 本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------------|---|--|
| フルコナゾール ホスフルコナゾール | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 |
| タバコ | 喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。 | 機序不明 |
| ジドブジン | 本剤との併用によりジドブジンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。 | 本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。 |
| ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム | これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | |
| ネビラピン | 本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 | ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。 |
| エファビレンツ | 本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。 | 機序不明 |
| ジゴキシシン | ジゴキシシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。 | 本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。 |
| ロベラミド塩酸塩 | ロベラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。 | |
| アフアチニブマレイン酸塩 | アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。 | |
| ロスバスタチンカルシウム | ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 | 本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。 |
| グレカプレビル水和物・ビブレンタスビル | グレカプレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 | 本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。 |
| トラゾドン塩酸塩 | トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。 | 本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 |
| エトラビルン | エトラビルンの血中濃度が低下したとの報告がある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。 |
| その他のHIVプロテアーゼ阻害薬： アタザナビル硫酸塩等 | これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | 本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 |
| マラビロク | マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。 | |

※経口剤は国内未販売

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 1%以上5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|----------|---------------------|------|
| 神経系障害 | 味覚不全 | 浮動性めまい | |
| 血管障害 | | | 高血圧 |
| 胃腸障害 | 下痢・軟便 | 悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患 | |
| 肝胆道系障害 | | ALT上昇、AST上昇 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 筋肉痛 | |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 シート1枚には通常用法・用量の1日分（朝及び夕方）のニルマトレルビル錠（計4錠）及びリトナビル錠（計2錠）が含まれる。中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された場

合、朝及び夕方方の服用分それぞれから、ニルマトレルビル錠2錠のうち1錠を取り除き、取り除いた箇所に専用のシールを貼り付けて交付すること。[9.2.2参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 シート1枚には1日分（朝及び夕方方の2回分）が含まれるため、1回に服用すべき錠剤を患者に指導すること。また、中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された患者にはシートから不要な錠剤が除かれていることを説明すること。[9.2.2参照]

14.2.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

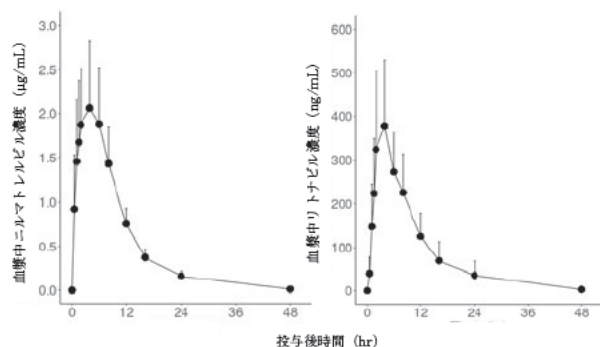
健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す²⁾（外国人データ）。

健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ

| | 薬物動態パラメータ | |
|----------|-------------------------------|------------------|
| | | |
| ニルマトレルビル | C _{max} (μg/mL) | 2.21 (33) |
| | AUC _{inf} (μg・hr/mL) | 23.01 (23) |
| | T _{max} (hr) | 3.00 (1.02-6.00) |
| | t _{1/2} (hr) | 6.05±1.79 |
| | | |
| リトナビル | C _{max} (ng/mL) | 359.3 (46) |
| | AUC _{inf} (ng・hr/mL) | 3599 (47) |
| | T _{max} (hr) | 3.98 (1.48-4.20) |
| | t _{1/2} (hr) | 6.15±2.24 |
| | | |

n=12

T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）



健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの血漿中濃度推移（n=12，算術平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

ニルマトレルビル75、250又は500mgをリトナビル併用下（1回100mgを1日2回）で1日2回反復経口投与したところ³⁾、ニルマトレルビルの血漿中濃度は2日目までに定常状態に到達し、単回投与時に比べAUC_{tau}及びC_{max}は約2倍に増加した³⁾（日本人及び外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食摂取後にニルマトレルビル250mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg併用下で単回経口投与したとき³⁾、空腹時投与と比較してニルマトレルビルのC_{max}の平均値は約15%、AUC_{inf}の平均値は約1.6%増加した⁴⁾（外国人データ）。なお、この評価に用いた懸濁液と市販用製剤であるニルマトレルビル150mg錠剤との生物学的同等性は確認されていない。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

16.3 分布

ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約69%であった⁵⁾（*in vitro*）。リトナビルは、0.01～30.0 μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。リトナビル2 μg/mLにおけるヒト血液中的血球移行率は11.4%であった¹⁾（*in vitro*）。

健康成人にニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg併用下で1日2回3日間反復経口投与したときのV_z/Fの平均値は、ニルマトレルビルは104.7L、リトナビルは112.4Lであった⁶⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*試験から、リトナビル非併用下ではニルマトレルビルは主にCYP3A4で代謝されることが示唆された⁵⁾。ニルマトレルビルをリトナビルと併用投与したとき、ニルマトレルビルの代謝が阻害される。健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与したとき、血漿中に認められた薬物関連物質はニルマトレルビルの未変化体のみであった。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められた⁷⁾（外国人データ）。ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、リトナビルは58.7%～60.4%が代謝され、主に3種類の酸化代謝物を生成することが示された。また、リトナビルの代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された⁸⁾（*in vitro*）。健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化代謝物が確認された¹⁾。

16.5 排泄

リトナビルを併用したときのニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄であり、ニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与したとき、糞及び尿中からそれぞれ投与量の約35.3%及び49.6%の薬物関連物質が確認された。排泄中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められた⁷⁾（外国人データ）。健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与したとき、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄された¹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（eGFR 60mL/min以上90mL/min未満）、中等度（eGFR 30mL/min以上60mL/min未満）及び重度（eGFR 30mL/min未満）の腎機能障害患者にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与したとき³⁾、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}及びAUC_{inf}の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では30%及び24%、中等度の腎機能障害患者では38%及び87%、重度の腎機能障害患者では48%及び204%高かった⁹⁾（外国人データ）。[7.2、9.2.2、9.2.3参照]

腎機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

| | 正常な腎機能 (n=10) | 軽度腎機能障害 (n=8) | 中等度腎機能障害 (n=8) | 重度腎機能障害 (n=8) |
|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| C _{max} (μg/mL) | 1.60 (31) | 2.08 (29) | 2.21 (17) | 2.37 (38) |
| AUC _{inf} (μg・hr/mL) | 14.46 (20) | 17.91 (30) | 27.11 (27) | 44.04 (33) |
| T _{max} (hr) | 2.0 (1.0-4.0) | 2.0 (1.0-3.0) | 2.50 (1.0-6.0) | 3.0 (1.0-6.1) |
| t _{1/2} (hr) | 7.73±1.82 | 6.60±1.53 | 9.95±3.42 | 13.37±3.32 |

T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与したとき³⁾、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様であった¹⁰⁾（外国人データ）。

肝機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

| | 正常な肝機能 (n=8) | 中等度肝機能障害 (n=8) |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| C _{max} (μg/mL) | 1.89 (20) | 1.92 (48) |
| AUC _{inf} (μg・hr/mL) | 15.24 (36) | 15.06 (43) |
| T _{max} (hr) | 2.0 (0.6-2.1) | 1.5 (1.0-2.0) |
| t _{1/2} (hr) | 7.21±2.10 | 5.45±1.57 |

T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

16.6.3 小児患者

18歳未満の小児を対象にニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態は評価していない。

成人の母集団薬物動態モデル及び小児の体重分布を用いて、12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者に対して推奨用法・用量で本剤を投与したときの定常状態時の血漿中ニルマトレルビルの曝露量を推定したところ、成人で認められた血漿中ニルマトレルビルの曝露量と概ね同程度になると推定された¹⁰⁾。[9.7参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ニルマトレルビル: P-gpの基質である。また、CYP3A4を可逆的及び時間依存的に阻害し、P-gpを阻害する⁵⁾。

リトナビル: CYP3Aと特に強い親和性を示し⁸⁾、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。グルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある¹⁾。[8.、10.参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でイトラコナゾール（CYP3A阻害薬）又はカルバマゼピン（CYP3A誘導薬）と併用投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルのC_{max}及びAUCに対する影響を評価した結果を以下に示す^{2, 6)}（外国入データ）。[10.、10.1、10.2参照]

カルバマゼピン又はイトラコナゾールがニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態に及ぼす影響

| 投与量 | | | n | 薬物動態パラメータの比 ^{a)} (%) (併用投与／単剤投与) (90%信頼区間) | | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|----|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 併用薬 | 併用薬 | ニルマトレルビル／リトナビル | | ニルマトレルビル | | リトナビル | |
| | | | | C _{max} | AUC ^{b)} | C _{max} | AUC ^{b)} |
| カルバマゼピン ^{c)} | 300mg 1日2回 (16回投与) | 300mg/100mg 単回投与 | 9 | 56.82 (47.04, 68.62) | 44.50 (33.77, 58.65) | 25.59 (18.76, 34.91) | 16.57 (13.32, 20.60) |
| イトラコナゾール | 200mg 1日1回 (8回投与) | 300mg/100mg 1日2回 (5回投与) | 11 | 118.57 (112.50, 124.97) | 138.82 (129.25, 149.11) | NC | NC |

- a) 影響がない場合は100 (%)
b) カルバマゼピン: AUC=AUC_{inf}、イトラコナゾール: AUC=AUC_{0-12h}
c) カルバマゼピンは投与開始8日目から15日目まで1日2回300mgまで増量（1日目～3日目は100mgを1日2回投与、4日目～7日目は200mgを1日2回投与）
NC: 算出していない
注) 本剤の承認された用法及び用量は、ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mgを同時に1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験]

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mgを併用で1日2回5日間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のイベントが認められた被験者の割合とした。主要な解析である中間解析（2021年10月26日データカットオフ）では1361例（日本人1例）が無作為化され、主要評価項目（mITT集団）の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.8%（3/389例）並びにプラセボ群7.0%（27/385例）であり、割合の群間差は-6.317% [95%信頼区間: -9.041, -3.593] であった（表1）。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院3/389例（0.8%）、死亡0/389例（0%）であり、プラセボ群で入院27/385例（7.0%）、死亡7/385例（1.8%）であった。なお、無作為化されたすべての被験者2246例（日本人6例）における補足的な解析での主要評価項目（mITT2集団）の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.7%（5/697例）並びにプラセボ群6.5%（44/682例）であり、割合の群間差は-5.807% [95%信頼区間: -7.777, -3.837] であった（表1）。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院5/697例（0.7%）、死亡0/697例（0%）であり、プラセボ群で入院44/682例（6.5%）、死亡9/682例（1.3%）であった。

表1 主要評価項目の結果
中間解析結果

| | | ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 | プラセボ群 |
|---------|--|----------------------------|----------------|
| mITT集団 | イベント発現割合 | 0.8% (3/389例) | 7.0% (27/385例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -6.317% [-9.041%, -3.593%] | |
| | p値 ^{a) b) c)} | <0.0001 | |
| mITT1集団 | イベント発現割合 | 1.0% (6/607例) | 6.7% (41/612例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -5.765% [-7.917%, -3.613%] | |
| mITT2集団 | イベント発現割合 | 1.1% (7/661例) | 6.4% (43/669例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -5.425% [-7.460%, -3.390%] | |

中間解析の後に実施した、無作為化されたすべての被験者での解析結果

| | | ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 | プラセボ群 |
|-------------------|--|----------------------------|-------------------|
| mITT集団 | イベント発現割合 | 0.717% (5/697例) | 6.452% (44/682例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -5.807% [-7.777%, -3.837%] | |
| | p値 ^{a) b) d)} | <0.0001 | |
| mITT1集団 | イベント発現割合 | 0.770% (8/1039例) | 6.310% (66/1046例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -5.619% [-7.207%, -4.031%] | |
| mITT2集団 0804X5 | イベント発現割合 | 0.812% (9/1109例) | 6.099% (68/1115例) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)} | -5.363% [-6.884%, -3.842%] | |

- a) 無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。
b) 群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し、分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。
c) Wald検定。有意水準両側0.2%、試験全体の有意水準は両側5%とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いた。
d) Wald検定
mITT集団: 無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者
mITT1集団: 無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者
mITT2集団: 無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある*被験者
※中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | 1.SARS-CoV-2陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 2.SARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} 発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} が1つ以上認められる 3.次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する ・60歳以上 ・BMI 25kg/m ² 超 ・喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある） ・免疫抑制疾患 ^{b)} 又は免疫抑制剤の継続投与 ^{c)} ・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・高血圧の診断を受けている ・心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剝離術又は大動脈バイパス術の既往を有する） ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎臓病 ・鎌状赤血球症 ・神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・医療技術への依存（SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等） |
| 除外基準 | 1.SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 2.入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される 3.現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある 4.活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する 5.透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6カ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45mL/min/1.73m ² 未満）を有する 6.ウイルス量が400copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 7.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日より前に接種を受けることが予想されている 8.無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満（安静時、室内気） ^{d)} |

- a) 咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38℃超）又は熱つぼき等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水
b) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400copies/mL未満のHIV感染症患者等
c) 試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン20mg/日以上に相当するコルチステロイドの投与、試験組入れ前90日以内に生物製剤（インフリキシマブ、ウステキヌマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合
d) 肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

中間解析時点の副作用発現頻度は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で7.3%（49/672例）であり、主な副作用は、味覚不全（3.7%、25/672例）及び下痢（1.9%、13/672例）であった¹¹⁾。[5.1、7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2のメインプロテアーゼ（Mpro: 3CLプロテアーゼ又はnsp5とも呼ばれる）を阻害し（IC₅₀=19.2nmol/L）、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルス複製を抑制する。
リトナビルは検討した最高濃度（3μmol/L）までSARS-CoV-2に対して抗ウイルス活性を示さなかった。リトナビルはニルマトレルビルのCYP3Aによる代謝を阻害し、血漿中濃度を増加させる。

18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して抗ウイルス活性を示した（dNHBE細胞^{注3)}: EC₅₀ 61.8nmol/L）。

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）及び変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）及びlambda株（C.37系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ71.2、170、217、204、82.2及び93nmol/Lであった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。また、ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）及び変異株であるomicron株（B.1.1.529系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ38及び23nmol/Lであった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。

注）分化正常ヒト気管支上皮細胞

18.3 *In vivo*抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは、マウス馴化株であるSARS-CoV-2-MA10株を感染させたマウスにおいて、肺のウイルス力価の減少、感染に伴う体重減少の抑制、肺の病態の改善が認められた。

18.4 薬剤耐性

他のコロナウイルスであるマウス肝炎ウイルス（MHV）を用いた耐性誘導試験では、ニルマトレルビル濃度を漸増しながら10回継代培養した結果、MHV-3CLプロテアーゼに5つの変異（P55L、S144A、T129M、T50K及びP15A）が認められ、これらの変異を有するMHVに対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は4.4～4.9倍低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ニルマトレルビル

一般的名称：ニルマトレルビル（Nirmatrelvir）

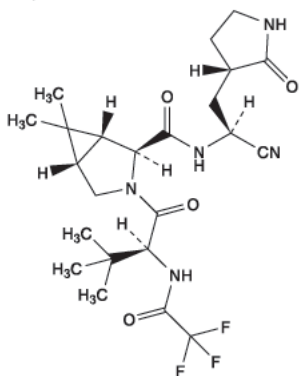
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-[(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

分子式：C₂₃H₃₂F₃N₅O₄

分子量：499.53

性状：白色～僅かに着色した粉末である。

化学構造式：



分配係数（logP）：0.845（予測値）

19.2 リトナビル

一般的名称：リトナビル（Ritonavir）

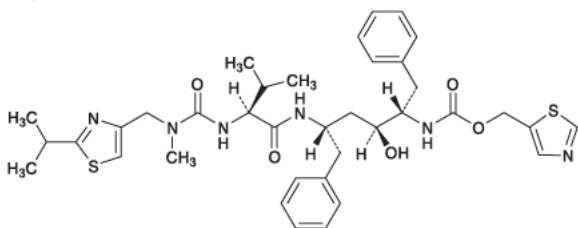
化学名：5-Thiazolylmethyl[(*a*,*S*)-*a*-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。

21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事

項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

30錠〔ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠（PTP）×5〕

23. 主要文献

- 1) ノービア®錠 100mg 添付文書（2021年6月改訂）、アッヴィ合同会社
- 2) Section 6.3.4 Study 1014 - Carbamazepine DDI, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 3) Section 6.3.2.2.2 Part 2: MAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 4) Section 6.3.2.2.1 Part 1: SAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 5) Section 6.1.1.4 Pharmacokinetics, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 6) Section 11.1 Pharmacokinetic Results, Clinical Study Report for C4671015. Pfizer Inc. November 2021
- 7) Section 6.3.2.2.4 Part 4: Metabolism & Excretion, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 8) Kumar, G. N., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277: 423-431
- 9) Section 6.3.3 Study 1011 - Renal Impairment Study, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 10) Section 12.3 Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for PAXLOVID™. Pfizer Inc. December 2021
- 11) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験〔C4671005（EPIC-HR）試験〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

